

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑰ 特許出願公開

⑲ 公開特許公報 (A)

昭55—19211

⑳ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 85/26  
87/02

識別記号

府内整理番号  
7118—4H

㉑ 公開 昭和55年(1980)2月9日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全3頁)

㉒ 有機アミンの精製方法

㉓ 特 願 昭53—90925

㉔ 出 願 昭53(1978)7月27日

㉕ 発 明 者 玉置晃弘

大牟田市平原町300番地

㉖ 発 明 者 山本耕介

㉗ 発 明 者 前田和雄

大牟田市竜湖瀬町63番地

㉘ 出 願 人 三井東庄化学株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2  
番5号

明細書

1. 発明の名称

有機アミンの精製方法

2. 特許請求の範囲

1. 水酸化カリウムの存在下に蒸留することを特徴とするアルコール類を不純物として含有する有機アミンの精製方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はアルコール類を不純物として含有する有機アミン類（以下単にアミン類という）からアルコール類を除去する方法に関する。

アルコール類を不純物として含有するアミン類からアルコール類を除去することは工業的にしばしば必要とされる工程であり、沸点差を利用して分離できる場合を除けば、目的達成の為に複雑な工程を要する。

例えば、アンモニアの存在下にアセトフェノンを接触還元することによりα-フェニルエチルアミンを製造する場合には、目的物の他にアセトフェノン自体の還元に起因するα-フェニルエタノ

ールが副生する。α-フェニルエチルアミンおよびα-フェニルエタノールの沸点は各々188℃および204℃であつて、蒸留分離には高能率の蒸留塔が必要となる為、通常は(Georg Thieme Verlag 1957年刊)メトーデン・デル・オルガニツシエン・ヘミー、(Methoden der Organischen Chemie)、第11巻、1号、612ページ等に記載されているように、α-フェニルエチルアミンを鉄酸で中和し、水蒸気蒸留によつてα-フェニルエタノールを留去し、残液を苛性ソーダを用いて中和し、アミン層を分液して蒸留するという複雑な工程が採用される。

本発明者らは水酸化カリウムがアルコール類と容易に反応してカリウムアルコラートを形成することに着目し、多量のアミンの共存下でもこの反応がおこること、および、カリウムアルコラート存在下にアミンを蒸留しても、留出物中にアルコールが実質的に混合しないことを確認し、本発明を完成させた。

即ち、本発明の目的は、アルコール類を不純物

として含有するアミン類よりアルコール類を除去するための改良された方法を提供するにある。

本発明の方法によれば、アルコール類を不純物として含有するアミン類に水酸化カリウムを加えて蒸留するだけでアルコール類をより完全に除去することができる。

アルコラートを生成させる通常の方法はアルコールに金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を加える方法であつて、このような物質を用いても本発明の目的を達成することは可能であるが、これらの物質はいずれも高反応性の物質であつて、保存および取扱に特別の注意を要する他、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムはアルコールとの反応の際に水素を発生する為、工業的には爆発等の危険に対する防止対策が必要となる。これに対し、水酸化カリウムは安定な化合物であつて、安全に取扱うことができる。

カリウムと同じく周期律のIA族に属するナト

(3)

上加えても効果には変化がない。本発明の方法によつて精製されたアミン中に含まれるアルコールの量は極めて少ないが、必要であれば精製アミンについて本発明の方法を再度実施することにより、アルコール含量を更に低減することができる。

次に実施例により本発明の方法を詳しく説明する。

#### 実施例1.

α-フェニルエチルアルコール含有率9.09重量%の粗α-フェニルエチルアミン11.0gに水酸化カリウム14gを加えて30mHg abs.で減圧蒸留したところ、塔頂温度101~105℃の留分9.7gを得た。この留分をガスクロマトグラフ法で分析した結果α-フェニルエチルアルコール含有率は0.22重量%に減少していた。蒸留操作による副生成物の存在は認められなかつた。

#### 実施例2.

α-フェニルエチルアルコール含有率3.76重量%の粗α-フェニルエチルアミン14.0gに水酸化カリウム11gを加えて30mHg abs.で減

(5)

リウムの水酸化物は実質的にアルコラートを形成しないので、本発明の方法に用いることができない。

本発明の方法を適用することができるアミン類は水酸化カリウムに対して安定、かつ蒸留可能なアミンであればよい。

本発明の方法によつて除去することができるアルコール類は、1級、2級または3級のいずれのアルコールでもよく、またこれらの二種またはそれ以上の混合物であつてもよい。

本発明の方法に用いる粗アミン中のアルコール含有率には特に制限がないが、アミンの蒸留の際に多量の残渣が残ることは蒸留の効率を低下させるので、高々30%以下であることが好ましく、更に望ましくは20%以下であるのがよい。

本発明の方法を実施するには粗アミン中に含まれるアルコールに対し少なくとも等モル以上、好ましくは2倍モル以上の水酸化カリウムを粗アミンに加えて蒸留すればよい。水酸化カリウム使用量の上限は特にないが、アルコールに対し5倍以

(4)

圧蒸留したところ塔頂温度101~104℃の留分12.8gを得た。この留分をガスクロマトグラフ法で分析した結果、α-フェニルエチルアルコール含有率は0.11重量%に減少していた。

次にこの留分の全量に水酸化カリウム1gを加えて同様の操作をくりかえしたところアルコール含有率0.01重量%のα-フェニルエチルアミン12.1gが得られた。

#### 実施例3.

1-フェニル-2-プロパンノール含有率3.10重量%の1-フェニルプロピルアミン-2-100gに水酸化カリウム3gを加えて30mHg abs.で減圧蒸留した結果、1-フェニル-2-プロパンノール含有率0.07重量%の1-フェニルプロピルアミン-2-9.6gが得られた。

#### 実施例4.

1-フェニル-2-ブタノール含有率5.83重量%の1-フェニルブチルアミン-2-100gに水酸化カリウム7gを加えて25mHg abs.で減圧蒸留した結果、1-フェニル-2-ブタノー

(6)

ル含有率0.09重量%の1-フェニルブチルアミン-2 9.2gが回収された。

実施例5.

$\alpha$ -フェニルエチルアルコールおよびジメチルフェニルカビノールの含有率が夫々5.23重量%および1.16重量%である粗 $\alpha$ -フェニルエチルアミン12.0gに水酸化カリウム10gを加え、30mmHg abs.で減圧蒸留した結果、 $\alpha$ -フェニルエチルアルコール含有率0.13重量%、ジメチルフェニルカビノール含有率0.07重量%の $\alpha$ -フェニルエチルアミン9.1gが得られた。

特許出願人 三井東圧化学株式会社

( 7 )

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—61311

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/22  
9/24

識別記号

序内整理番号  
7057-4C  
7057-4C⑬ 公開 昭和56年(1981)5月26日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

⑭ 発明者 西村健一

高槻市城南町2-22-12

⑮ 特願 昭54-138506

⑭ 発明者 安村満

西宮市松園町10-16

⑯ 出願 昭54(1979)10月25日

⑮ 出願人 藤沢薬品工業株式会社

⑰ 発明者 秦武久

大阪市東区道修町4丁目3番地

向日市寺戸町西垣内13-7

⑯ 代理人 弁理士 青木高

## 明細書

## 1. 発明の名称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

## 2. 特許請求の範囲

遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する

(1) チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなることを特徴とする持続性製剤。

(2) 遅溶性組成物部分に溶出調節剤として、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質とを含有する特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 溶出調節剤がエチルセルロースとマクロゴールである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

(4) 遅溶性組成物の外部を速溶性組成物で被覆した構造を有する特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 有核錠である特許請求の範囲第(4)項記載の製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する

この発明はチアラミドまたはその塩を含有する

持続性製剤に関するものであり、さらに詳細には

チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物

とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなる持続性製剤に関するものである。

チアラミドおよびその塩類の中、例えば塩酸チアラミドは非常に吸収性に優れた（人での経口投与

で1時間以内に最高血中濃度に達する）非ステロイド・非ピリル系の塩基性鎮痛・抗炎症剤として

貿用され、コーティング錠剤として繁用されてい

る。しかしながら、排泄が速く（約24時間で

90%以上が主に尿中に排泄される）、血中濃度

は投与後短時間で低下するので、投与回数を多く

する必要があった。この発明者等は上記欠点のな

い製剤について種々の検討をした結果、チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とチアラ

ミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とから

なる持続性製剤を見い出すことにより上記欠点の

ないこの発明を完成した。即ち、この発明の製剤

によれば、血中濃度を長時間高濃度に保つことが

遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する

できるので、少ない投与量でより有効な治療効果をあげることができる。

この発明の製剤の主薬の中、チアラミドの塩としては塩酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではなく、医薬として許容されうるものはすべて使用することができる。

この発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分としては、例えば、細粒、顆粒、錠剤等の通常の経口投与する際に使用される速溶性の処方であればよく、錠剤の場合には市販のソランダール錠剤と同様でよい。

またこの発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分としては、溶出調節剤（好ましくは、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質との混合物）を含有していればよく、剤形は特に限定されないが、錠剤として使用するのが好ましい。

この発明の溶出調節剤として使用される水に難溶性の物質としては、例えばエチルセルロース、セルロースアセテート等のセルロース誘導体、パ

上記チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分がからだに遅く作用するためには特に限定されず、またラフィン等が挙げられ、また水に可溶性の物質としては、例えばマクロゴール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

上記チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分とからなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、両者を含みさえすればよいが、好ましくは遅溶性組成物部分を内核とし、その外部を速溶性組成物で被覆した構造を有するのが良い。この発明の製剤の遅溶性組成部分に含有される溶出調節剤の量はその種類により適宜選択されるが、例えばエチルセルロースとマクロゴールとを使用する場合には、遅溶性組成部分の全重量に対してエチルセルロースの1～40%（重量%、以下同じ）（より好ましくは2～30%、さらに好ましくは5～20%）とマクロゴールの1～30%より好ましくは2～25%）とを併用するのが

- 3 -

好ましい。また、この発明のチアラミドまたはその塩の配合量は適宜選択できるが、例えば塩酸チアラミドの場合には、遅溶性組成物の全量に対して40～70%、好ましくは50～60%程度配合し、また速溶性組成物の全量に対して10～30%、好ましくは10～20%配合し、速溶性組成物に含有される塩酸チアラミドと遅溶性組成物に含有される塩酸チアラミドの配合割合は約1：2～2：1程度が好ましい。

この発明の製剤は、その剤形に応じて、いずれも常法により製造することができる。例えば賦形剤として乳糖、デンプン、白糖等、結合剤としてデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等、崩壊剤としてアビセル、デンプン、カルボキシメチルセルロース等、滑潤剤としてタルク、ステアリン酸マグネシウム等が使用されるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

次にこの発明の実施例で得られた製剤と市販の製剤との溶出試験および血中濃度試験の結果を示

- 4 -

す。

#### 溶出試験

この発明の実施例1で得られた製剤と市販のコーティング錠剤（100mg錠）とを用いて、J P XIX 装置（100r.p.m.）<sup>より</sup>に溶出液として先ずJ P IX第1液を使用し、1時間後からJ P IX第2液を用い溶出試験を行なった結果を（表1）に示す。

（表1）

製剤名	溶出率 (%)													
	5分	10分	15分	20分	30分	40分	50分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間
本発明の製剤	30	-	34	36	37	38	39	56	68	76	82	86	90	93
市販の製剤	85	68	92	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### 血中濃度試験

この発明の実施例1で得られた製剤1錠と市販のコーティング錠剤（100mg錠）1錠とをそれぞれ3匹のビーグル犬に投与後、血中のチアラミド濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した結果を（表2）に示す。

(表 2)

製剤名	血中のチアラミド濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
本発明の製剤	0.5	3.0	4.0	2.9	2.5	2.4
市販の製剤	1.5	4.8	2.7	0.4	0.4	0.3

次にこの発明を実施例により説明する。

#### 実施例 1

##### (イ) 塩酸チアラミドを含有する遅溶性組成物部分 ↓の製法

塩酸チアラミド (5.5重量部)、エチルセルロース (1.5重量部) および乳糖 (2.2重量部) を16メッシュの篩いでかけ10分間混合後、マクロゴール 6000 (7重量部) を90%V/Vエタノール水溶液に溶解した液を練合液として、練合する。これを40°Cで10時間通風乾燥し、整粒後 (粒度分布は約800μ~50μ) ステアリン酸マグネシウム (1重量部) と混合し、打錠用粒状物とした後、1錠当たり200mgに製錠する。

##### (ロ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分

- 7 -

エチルセルロース	5重量部	8重量部	2.2重量部
乳 糖	3.2重量部	2.9重量部	1.5重量部

#### 実施例 3

実施例1および2において塩酸チアラミドを含有する遅溶性組成物部分の製造の際に、エタノール水溶液として、80%または85%V/Vエタノール水溶液を使用した。

#### 実施例 4

実施例1において、実施例1(イ)で得られた素錠を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (7.4重量部)、トリアセチン (0.4重量部)、イソプロピルアルコール (4.6.1重量部) およびジクロロメタン (4.6.1重量部) からなるコーティング液で、1錠当たりの被覆固型分の重量が4.0mgになるまでスプレーコーティングしたものを使用した。

#### の製法

塩酸チアラミド (14.8重量部)、乳糖 (6.7重量部) およびコーンスター (1.7重量部) を混合後、メトローズ (1重量部) を蒸留水に溶解した液を練合液として、練合する。これを乾燥、整粒後ステアリン酸マグネシウム (0.7重量部) と混合し、粒状物を製する。

##### ↓持続性製剤の製法

上記(イ)で得られた素錠を内核とし、これを覆う様に上記(ロ)で得られた粒状物を外層に配し、プレスコート打錠機で1錠当たり550mgの有核錠を製造する。この有核錠を、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート (7重量部) およびエタノール (9.3重量部) からなるコーティング液で1錠当たりの被覆固型分の重量が10mgになるまでスプレーコーティングする。

#### 実施例 2

実施例1において塩酸チアラミドを含有する遅溶性組成物部分の製造の際に、エチルセルロースおよび乳糖の量を下記の通り変えて使用した。

- 8 -

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木



## 手 続 補 正 書 (自発)

全 文 訂 正 明 紹 書

昭和 56 年 1 月 26 日

特許庁長官 島田春樹 殿



## 1. 事件の表示

昭和 54 年特許願第 138506 号

## 2. 発明の名称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

## 3. 補正をする者

特許出願人

大阪市東区道修町4丁目3番地

(524) 藤沢薬品工業株式会社

代表者 藤澤友吉郎



## 4. 代理人

〒532

大阪市淀川区加島2丁目1番6号

藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内

(6300) 代理士 青木高



## 5. 補正の対象

明細書の全文

## 6. 補正の内容

明細書の全文を別紙の通り訂正します。

## 3. 発明の詳細な説明

この発明はチアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤に関するものであり、さらに詳細にはチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなる持続性製剤に関するものである。

チアラミドおよびその塩類の中、例えば塩酸チアラミドは非常に吸収性に優れた（人での経口投与で1時間以内に最高血中濃度に達する）非ステロイド・非ピリン系の塩基性鎮痛・抗炎症剤として貿易され、コーティング錠剤として使用されている。しかしながら、排泄が速く（約24時間で90%以上が主に尿中に排泄される）、血中濃度は投与後短時間で低下するので、投与回数を多くする必要があった。この発明者等は上記欠点のない製剤について種々の検討をした結果、チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する速

## 1. 発明の名称

チアラミドまたはその塩を含有する持続性製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物からなるか、またはチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなることを特徴とする持続性製剤。  
節

(2) 遅溶性組成物部分に溶出調節剤として、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質とを含有する特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 溶出調節剤がエチルセルロースとマクロゴールである特許請求の範囲第(2)項記載の製剤。

(4) 遅溶性組成物の外部を速溶性組成物で被覆した構造を有する特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 有核錠である特許請求の範囲第(4)項記載の製剤。

- 1 -

溶性組成物とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物とからなる持続性製剤を見い出すことにより上記欠点のないこの発明を完成した。即ち、この発明の製剤によれば、血中濃度を長時間高濃度に保つことができるので、少ない投与量でより有効な治療効果をあげることができる。

この発明の製剤の主薬の中、チアラミドの塩としては塩酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではなく、医薬として許容されうるものはすべて使用することができる。

この発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分としては、例えば、細粒、顆粒、錠剤等の通常の経口投与する際に使用される速溶性の処方であればよく、錠剤の場合には市販のソランタール錠剤と同様でよい。

またこの発明の製剤のチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分としては、溶出調節剤（好ましくは、水に難溶性の物質と水に可溶性の物質との混合物）を含有していればよく、剤形は特に限定されないが、錠剤として使用するの

が好ましい。

この発明の溶出調節剤として使用される水に難溶性の物質としては、例えばエチルセルロース、セルロースアセテート等のセルロース誘導体、パラフィン等が挙げられ、また水に可溶性の物質としては、例えばマクロゴール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

上記チアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分からなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、また上記チアラミドまたはその塩を含有する速溶性組成物部分とチアラミドまたはその塩を含有する遅溶性組成物部分とからなるこの発明の製剤の剤形は特に限定されず、両者を含みさえすればよいが、好ましくは遅溶性組成物部分を内核とし、その外部を速溶性組成物で被覆した構造を有するのが良い。この発明の製剤の遅溶性組成物部分に含有される溶出調節剤の量はその種

類により適宜選択されるが、例えばメチルセルロースとマクロゴールとを使用する場合には、遅溶性組成物の全重量に対しエチルセルロースの1～40%（重量%、以下同じ）（より好ましくは2～30%、さらに好ましくは5～20%）とマクロゴールの1～30%より好ましくは2～25%）とを併用するのが好ましい。また、この発明のチアラミドまたはその塩の配合量は適宜選択できるが、例えば塩酸チアラミドの場合には、遅溶性組成物の全量に対して40～70%、好ましくは50～60%程度配合し、また速溶性組成物の全量に対して10～30%、好ましくは10～20%配合し、速溶性組成物に含有される塩酸チアラミドと遅溶性組成物に含有される塩酸チアラミドの配合割合は約1：2～2：1程度が好ましい。

この発明の製剤は、その剤形に応じて、いずれも常法により製造することができる。例えば賦形剤として乳糖、デンプン、白糖等、結合剤としてデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビ

- 4 -

ニールピロリドン、ゼラチン等、崩壊剤としてアビセル、デンプン、カルボキシメチルセルロース等、滑潤剤としてタルク、ステアリン酸マグネシウム等が使用されるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

次にこの発明の実施例で得られた製剤と市販の製剤との比較試験の結果を示す。

#### 1. 溶出試験（その1）

この発明の実施例1(イ)または4で得られた製剤と市販のコーティング錠剤（100mg錠）とを、U.S.P. IX装置（100r.p.m.）を使用し、先ずJP. IX第1液で1時間溶出試験を行ない、その後JP. IX第2液で溶出試験を行なった結果を（表1）に示す。

（表 1）

製剤名	溶出率 (%)														
	5分	10分	15分	20分	30分	40分	50分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間	8時間
実施例1(イ)	—	30	—	34	36	37	38	39	56	68	76	82	86	90	93
実施例4	—	—	—	13	—	—	27	51	65	75	83	89	—	—	
市販の製剤	35	68	92	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

（表 2）

製剤名	方法	溶出率 (%)								
		0.5時	1時	2時	3時	4時	5時	6時	7時	
実施例1(イ)	A	—	25	40	48	55	63	68	73	79
実施例2(A)	B	—	28	46	60	73	81	88	93	99
実施例2(B)	B	—	27	42	53	63	73	78	88	93
実施例2(C)	B	—	23	33	42	51	56	63	67	72
実施例3(85%エタノール)	B	—	29	52	66	70	77	81	83	86
実施例3(80%エタノール)	B	—	41	64	78	87	94	97	98	—
実施例5(300mg)	A	—	35	49	59	66	73	77	—	—
実施例5(400mg)	A	—	33	45	54	62	67	72	—	—
実施例6	A	—	35	47	57	63	69	73	77	—
市販の製剤	A	100	—	—	—	—	—	—	—	—

3. 犬での血中濃度試験

この発明の実施例1(イ)で得られた製剤1錠と市販のコーティング錠剤(100mg錠)1錠とをそれぞれ3匹のビーグル犬に投与後、血中のチアラミド濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した結果を(表3)に示す。

(表 3.)

製剤名	血中のチアラミド濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )					
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
本発明の製剤	0.5	3.0	4.0	2.9	2.5	2.4
市販の製剤	1.5	4.8	2.7	0.4	0.4	0.3

4. 人の有効性試験

この発明の実施例6で得られた製剤(塩酸チアラミド220mgを含有)を1錠ずつ12人の男性の志願者に経口投与し、一方市販のコーティング錠剤(100mg錠; 塩酸チアラミド110mgを含有)を1錠ずつ12人の男性の志願者に6時間間隔で合計2錠経口投与する。最初の投与後、血中のチアラミド濃度を経時的にガスクロマトグラフィ

- 8 -

ール6000(7重量部)を90~99%V/Vエタノール水溶液に溶解した液を練合液として、練合する。これを40°Cで10時間通風乾燥し、整粒後(粒度分布は約800μ~50μ)ステアリン酸マグネシウム(1重量部)と混合し、打錠用粒状物とした後、1錠当たり200mgに製錠する。こうして得られた製剤は、常法により糖衣錠またはフィルムコーティング錠に導いてもよい。

(ロ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分の製法

塩酸チアラミド(14.3重量部)、乳糖(6.7重量部)およびコーンスター(1.7重量部)を混合後、メトロース(1重量部)を蒸留水に溶解した液を練合液として、練合する。これを乾燥、整粒後ステアリン酸マグネシウム(0.7重量部)と混合し、粒状物を製する。

(ハ) 速溶性組成物部分と速溶性組成物部分とからなる持続性製剤の製法

上記(イ)で得られた素錠を内核とし、これを覆う様に上記(ロ)で得られた粒状物を外層に配し、プレス

により測定した結果およびその際の血中のチアラミド濃度をグラフに表わして面積から計算した結果をそれぞれ(表4)および(表5)に示す。

(表 4.)

製剤名	血中のチアラミド濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
	1	2	4	6	7	8	10	12	24
本発明の製剤	0.26	0.29	0.24	0.14	—	0.13	0.10	0.08	0.02
市販の製剤	0.46	0.33	0.09	0.03	0.37	0.35	0.12	0.03	0.01

(表 5.)

本発明の製剤:  $2.59 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  時間(平均)

市販の製剤:  $2.58 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  時間(平均)

次にこの発明を実施例により説明する。

## 実施例1

(イ) 塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分からなる持続性製剤の製法

塩酸チアラミド(5.5重量部)、エチルセルロース(1.5重量部)および乳糖(2.2重量部)を16メッシュの篩いでかけ10分間混合後、マクロゴ

-- 9 --

コート打錠機で1錠当たり550mgの有核錠を製造する。この有核錠をポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(7重量部)およびエタノール(9.3重量部)からなるコーティング液で1錠当たりの被覆固型分の重量が10mgになるまでスプレーコーティングする。

## 実施例2

実施例1(イ)において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分からなる持続性製剤の製造の際に、エチルセルロースおよび乳糖の量を下記の通り変えて使用した。

	(A)	(B)	(C)
エチルセルロース	5重量部	8重量部	2.2重量部
乳糖	3.2重量部	2.9重量部	1.5重量部

## 実施例3

実施例1(イ)および2において塩酸チアラミドを含有する速溶性組成物部分からなる持続性製剤の

製造の際に、エタノール水溶液として、80%または85%V/Vエタノール水溶液を使用した。

## 実施例4

実施例1(イ)で得られた素錠を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(7.4重量部)、トリアセチン(0.4重量部)、イソプロピルアルコール(46.1重量部)およびジクロロメタン(46.1重量部)からなるコーティング液で、1錠当たりの被覆固型分の重量が4.0mgになるまでスプレーコーティングした。

## 実施例5

塩酸チアラミド(5.5重量部)、エチルセルロース(17.5重量部)、乳糖(20重量部)、マクロゴール6000(6.5重量部)およびステアリン酸マグネシウム(1重量部)を用いて実施例1(イ)と同様に処理して、1錠当たり300mgおよび400mgの製剤を得る。

## 実施例6

実施例5で得られた400mg素錠をヒドロキシプロピルメチルセルロースのコーティング液で、1

錠当たりの被覆固型分の重量が1.2mgになるまでコーティングした。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木高

## ⑱ 公開特許公報 (A)

昭61-221117

⑲ Int.CI.<sup>1</sup>A 61 K 9/48  
A 61 J 3/07

識別記号

府内整理番号

⑳ 公開 昭和61年(1986)10月1日

6742-4C  
7132-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全3頁)

㉑ 発明の名称 腸溶性硬カプセル剤

㉒ 特願 昭60-63070

㉓ 出願 昭60(1985)3月26日

㉔ 発明者 西村 健一 高槻市城南町2-22-12

㉕ 発明者 森垣 聰 兵庫県多可郡八千代町中野間275-84

㉖ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

㉗ 代理人 弁理士 青木 高

## 明細書

## 1. 発明の名称

腸溶性硬カプセル剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) キャップの全表面ならびに少なくともロック時にキャップと重複する部分およびキャップから露出する部分のボディ表面に腸溶剤の皮膜を形成させたキャップおよびボディからなる腸溶性硬カプセル。

(2) キャップの全表面ならびに少なくともロック時にキャップと重複する部分およびキャップから露出する部分のボディ表面に腸溶剤の皮膜を形成させたキャップおよびボディからなる腸溶性硬カプセルに医薬品等を充填し、キャップとボディとをロックしてなる腸溶性硬カプセル剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔産業上の利用分野〕

この発明は腸溶性硬カプセル剤に関するもので

あり、例えば医療の分野で利用される。

## 〔従来の技術〕

腸溶性硬カプセル剤としては、カプセル内に医薬品を充填したのちカプセルの全表面に腸溶剤をコーティングしたもの、および腸溶剤で形成されたカプセルに医薬品を充填しロックしたのちキャップの下端部外周面を腸溶剤でシールしたものなどが知られている。

## 〔発明が解決しようとする問題点〕

従来の腸溶性硬カプセル剤のうち、医薬品を充填したカプセルの全表面に腸溶剤をコーティングしたものでは、コーティング工程で生ずる不良品によるロスがカプセルだけにとどまらず、高価な医薬品のロスにもつながり、経済的な面で好ましくない。その上、医薬品の種類によっては、コーティング工程で熱や溶媒によりカプセル内に充填されている医薬品が変質するおそれもある。

また、腸溶剤で形成された硬カプセルは、従来のゼラチン製硬カプセルより高価となり、未だ实用に供されていない。

この発明の発明者らは、従来の腸溶性硬カプセル剤の有する上記のような欠点を解消すべく研究の結果、ブレロック状態のカプセルを腸溶剤でコーティングしたのち、常法により医薬品を充填し、ロックするだけで、意外なことに、ロック時にキャップと重複する部分のボディ表面に施された腸溶剤の皮膜がキャップとボディの嵌合部からの胃液の侵入を防止するのに充分なパッキング効果を發揮することを見出し、この発明を完成した。

#### [問題点を解決するための手段]

この発明はキャップの全表面ならびに少なくともロック時にキャップと重複する部分およびキャップから露出する部分のボディ表面に腸溶剤の皮膜を形成させたキャップおよびボディからなる腸溶性硬カプセル、およびこのようにしてなる腸溶性硬カプセルに医薬品等を充填し、キャップとボディとをロックしてなる腸溶性硬カプセル剤に関するものである。

したがって、この発明により提供されるものと

して、具体的には、キャップとボディの全表面に腸溶剤の皮膜をそれぞれ形成させたのちブレロック状態にした腸溶性硬カプセルおよびブレロック状態でカプセルの表面に腸溶剤の皮膜を形成させた腸溶性硬カプセル、ならびにこのようにして得られる腸溶性硬カプセルに医薬品等を充填したのちキャップとボディとをロックしてなる腸溶性硬カプセル剤などが含まれる。

この発明における硬カプセル自体としては、通常のゼラチンカプセルをそのまま使用することができ、これらのカプセルはいわゆるロック方式およびスナップフィット方式のいずれのものであってもよい。

腸溶剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセチルサクシネート、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル・コポリマーなど通常の腸溶剤が使用され得る。

腸溶剤の皮膜の形成は、回転バン中のカプセル

に腸溶剤含有溶液を加温下に噴霧する、通常のフィルムコーティング法により行うことができる。

カプセル表面に形成される皮膜の厚さは、キャップとボディの嵌合部からの水分の侵入を防止できる程度であればよく、特に限定されないが、通常、 $80\text{ }\mu\text{m}$ 程度で充分である。

#### [実施例]

ブレロック状態のカプセル表面に腸溶剤の皮膜を形成させた場合について、以下に説明する。

#### 実施例

##### コーティング液の処方：

H P - 5 5 *	8 . 1	重量部
トリアセチン	0 . 9	重量部
エタノール	4 5 . 5	重量部
ジクロルメタン	4 5 . 5	重量部

コーティングバン（ハイコータミニ、フロイント産業株式会社製）にブレロック状態〔第1図（A）参照〕の1号カプセル1500個を入れ、バンを回転（20 rpm）させながら、上記組成のコーティング液をスプレーガン（口径1.5 mm）か

ら10 ml／分の割合で連続噴霧した。噴霧中の吸気温度は40°C、排気温度は25~30°C、スプレー空気圧は1.0 kg/cm<sup>2</sup>であった。

このようにして、腸溶剤の皮膜量が1カプセル当たりそれぞれ10 mg、14 mg、18 mgおよび38 mgのカプセルを得た〔第1図（B）参照〕。

これらのカプセルのキャップとボディを離し〔第1図（C）参照〕、常法により、医薬品の粉末を充填し、ロックして腸溶性硬カプセル剤を得た〔第1図（D）参照〕。

(\* H P - 5 5 : 信越化学工業株式会社製のヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート)

#### 試験例

上記の実施例で得られた腸溶性硬カプセル剤および無処理の硬カプセル剤（対照）を用い（1群6カプセル）、第10改正日本薬局方に規定されている腸溶性製剤の崩壊試験法に準じて崩壊試験を行なった。なお、第1液、第2液とも液温は

37°Cとし、第1液試験、第2液試験ともジスクを用いた。

試験結果(崩壊時間)を次表に示す。

皮膜量 試験液	0mg/cap	10mg/cap	14mg/cap	18mg/cap	38mg/cap
第1液	1~3分	90~115分 (2cap)	120分で 変化なし	同左	同左
		120分で 変化なし (4cap)			
第2液	-	-	1.9~3.5分	2.7~4.2分	5.0~8.5分

上記の試験結果から明らかのように、腸溶剤の皮膜量が1カプセル当たり14mg以上であるものが腸溶性製剤としての規格に適合した。

しかしながら、皮膜量が1カプセル当たり38mgのカプセルでは、皮膜がやや厚すぎて医薬品充填後のカプセルのロックに支障を来たすことがある。

したがって、1カプセル当たりの皮膜量が18mg前後のものが好ましいと判定した。このカプセルの皮膜の厚さは約80μmであった。

#### [発明の効果]

この発明の腸溶性硬カプセル剤は、ブレロック状態のカプセル表面に腸溶剤の皮膜を施しただけで腸溶性製剤の試験規格に適合し、腸溶性硬カプセル剤の生産コストの低減というすぐれた効果を奏する。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図はこの発明の腸溶性硬カプセル剤の製造過程を示す縦断面図であり、(A)は皮膜形成前

のブレロック状態、(B)は皮膜形成後のブレロック状態、(C)はキャップとボディを離した状態、そして(D)は医薬品充填後のロック状態をそれぞれ示す。

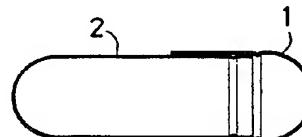
1 ---- キャップ、 2 ---- ボディ、  
3 ---- 腸溶剤の皮膜、 4 ---- 医薬品

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

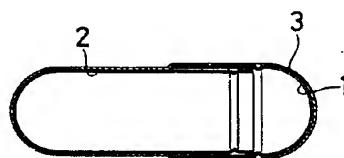
代理人 弁理士 青木 高 (青木  
印高)

第1図

(A)



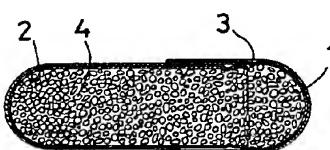
(B)



(C)



(D)



(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **62145083 A**

(43) Date of publication of application: **29.06.87**

(51) Int. Cl

**C07D471/04**  
**A61K 31/415**  
**A61K 31/415**  
**A61K 31/435**  
**A61K 31/435**  
**C07D487/04**  
**C07D491/052**

(21) Application number: **60285181**

(22) Date of filing: **18.12.85**

(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**

(72) Inventor: **MATSUO HIROSHI  
SETOGUCHI NOBURO**

**(54) CONDENSED IMIDAZOLE DERIVATIVE**

**(57) Abstract:**

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (ring A is benzopyran ring, tetrahydroquinoline ring or indoline ring; which may have a substituent group; R is phenyl or pyridyl which may have a substituent group; n is 0 or 1 or an acid addition salt thereof).

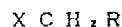
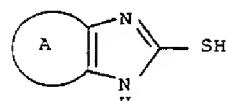
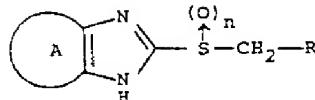
**EXAMPLE:**

2-[(3-Methyl-2-pyridyl)methylthio]pyrano[3,2-e]benzimidazole.

**USE:** An antiulcer agent, analgesic agent and anti-inflammatory agent.

**PREPARATION:** A compound expressed by formula II is reacted with a compound expressed by formula III (X is halogen) in the presence of a base, e.g. NaHCO<sub>3</sub>, NaOH or pyridine, in a solvent, e.g. benzene, methanol, DMF or waster, at 60W110°C for 20minW6hr to afford the aimed compound expressed by formula I etc.

**COPYRIGHT:** (C)1987,JPO&Japio



## (12) 公開特許公報 (A)

昭62-258316

(5) Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 9/28  
31/415

識別記号  
A 61 K 9/28  
31/415

厅内整理番号  
6742-4C  
7330-4C

(4) 公開 昭和62年(1987)11月10日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

(5) 発明の名称 酸不安定物質の内服用新規医薬製剤

(2) 特願 昭62-108763

(2) 出願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 (2) 1986年4月30日 (3) イギリス (GB) (3) 8610573

(7) 発明者	クット イングマル レヨーヴグレーン	スウェーデン国、エスー435 00 ミヨルンリュッケ、ヴ イオリンベーゲン 2デー
(7) 発明者	オーケ グンナル ピ ールプラント	スウェーデン国、エスー434 00 クングスバツカ、スネ ードロツペベーゲン 6
(7) 発明者	安 村 満	西宮市松園町5丁目37
(7) 発明者	森 壇 聰	兵庫県多可郡八千代町中野間275-84
(7) 出願人	吉富製薬株式会社	大阪市東区平野町3丁目35番地
(7) 出願人	藤沢薬品工業株式会社	大阪市東区道修町4丁目3番地
(7) 代理人	弁理士 高島 一	

最終頁に続く

## 明細書

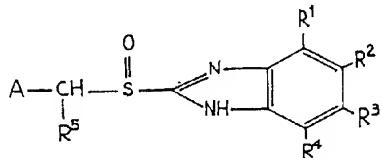
## 1. 発明の名称

酸不安定物質の内服用新規医薬製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分として酸不安定化合物を含有する経口医薬製剤において、前記酸不安定化合物とアルカリ反応化合物とを含むか、または前記酸不安定化合物のアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および該核部分の上に、1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、または重合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤。

## (2) 酸不安定化合物は、一般式 I :



I

[式中、Aは任意に置換基を有する異項環基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同じか相異なる、好ましくは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CO-低級アルキル基またはハロゲンであり、R<sup>5</sup>は水素または低級アルキル基であって、前記低級とはオメプラゾール化合物、即ち5-メトキシ-2-[((4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール以外は1-6の炭素原子を意味する]を有するかまたは酸不安定化合物は2-[(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニル]ベンズイミダゾールであることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(3) 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 6MgO · CO<sub>2</sub> · 12H<sub>2</sub>O または MgO · Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2SiO<sub>2</sub> · nH<sub>2</sub>O) (但し、式中nは2未満の非整数である) からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第(2)項に記載の製剤。

(5) 前記中間被覆層がヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の製剤。

(6) 前記アルカリ核部分が酸不安定化合物と、酸不安定化合物の微小周囲を7~12のpH値とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第(5)項に記載の製剤。

(7) 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物:  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  または  $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (但し、nは2未満の非整数) からなることを特徴とする特許請求の範囲第(6)項に記載の製剤。

(8) 前記アルカリ核部分が酸不安定化合物のナ

トリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(9) 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合された酸不安定化合物のアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(7)項に記載の製剤。

(10) 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなり、任意に可塑剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(11) 酸不安定化合物を含む最終投薬形の水分量が1.5重量%を超えないことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(12) 酸不安定化合物とアルカリ反応化合物との混合物または酸不安定化合物のアルカリ塩と所望によりアルカリ反応性化合物との混合物を含む核

部分を、1層以上の反応に不活性な中間被覆層で被覆し、その後、該中間被覆を施した核部分をさらに腸溶皮膜で被覆することからなる、酸不安定化合物を含有する経口医薬組成物を調製する方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

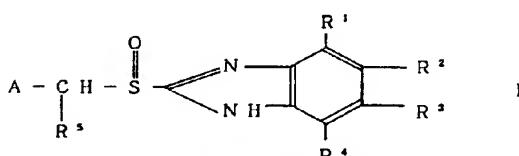
本発明は経口投与用の酸不安定物質を含有する新規安定な医薬製剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与える、胃腸細胞保護効果を与える方法に関する。

(従来技術・発明が解決しようとする問題点)

酸不安定物質は経口投与用の医薬製剤投薬形を配合処方するときの処方者にとって、ある問題点をもたらす。経口服用後、それら物質が酸の反応性胃液と接触するのを防ぐために、この問題点を解決する既存の方法は、その投薬形に腸溶皮膜を被覆することである。腸溶皮膜は酸媒体に実質的に不溶性であるという共通の特徴をもつ物質/重合体の類であるが、中性からアルカリ性媒体中では溶解性である。酸媒体では不安定であるが、中

性ないしアルカリ性媒体ではより安定性が良い物質には、製造中および貯蔵中活性化合物の安定性を増大するために、アルカリ性反応性不活性成分を添加することが屢々有利である。

これら安定性を發揮する化合物の種類は次の一般式Iを有する置換ベンズイミダゾール:



(式中、Aは任意に置換基を有する異項環基であり、R¹、R²、R³およびR⁴は下記に定義するように同じか相異なっており、R⁵はHまたは低級アルキルである) かまたは化合物、2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニル)-ベンズイミダゾールである。

一般式Iを有する化合物は自体生物学的には不活性であるが、酸媒体ではある酵素系の活性抑制剤へと分解/変換する。

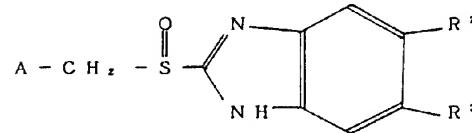
前記性質を有する化合物の例として特許 US-A-

4045 563, EP-B1-0 005 129, BE-898 880 および特許出願 EP-85850258-6, EP-A1-0 080,602, EP-0127 736, EP-0 134 400, EP-0 130 729, EP-0150 586, DE-3415971, GB-2 082 580, SE-A-8504048-3 に記載された化合物を挙げることができる。前記最後の出願は 2-(2-ジ置換アミノベンジル)スルフィニルベンズイミダゾール、たとえば 2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニルベンズイミダゾールを記載するが、これは N C -1300とも呼ばれ 1985年10月17日名古屋で開かれた医薬活性シンポジウムにおいて岡部教授により発表されたものであり、壁細胞内で酸分割後、H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase と相互作用を行う。(たとえば B. Wallmark, A. Brändström, H. Larsson 壁細胞内におけるオメプラゾールのH<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase の活性抑制剤への酸誘起変換についての証明 "Biochimica et Biophysica Acta" 778, 549-558, 1984参照)。同じような性質を有する他の化合物は更に特許 US-4 182 766 および特許出願 GB-2 141 429, EP-0 146 370, GB-2 082

580 に記載されている。これら化合物の共通の特徴は酸媒体において急速な分解/変換をへて生物学的に活性な化合物に変換されるということである。

上記一般式 I を有する若干の化合物についての安定性のプロファイルを第1表に例示するが、そこでは pH 2 と 7 における溶液中での分解/変換の反応半減期を示す。

第1表 次の構造式をもつ化合物の分解/変換速度



化合物 No	A	R <sup>2</sup> ; R <sup>3</sup>	活性部分への変換に要する半減期 (分)	pH=2	pH=7
--------	---	---------------------------------	---------------------	------	------

1.		CH <sub>3</sub> ; 5-COOCH <sub>3</sub> ; 6-CH <sub>3</sub>	11	150
----	--	--	----	-----

化合物 No	A	R <sup>2</sup> ; R <sup>3</sup>	活性部分への変換に要する半減期 (分)	pH=2	pH=7
--------	---	---------------------------------	---------------------	------	------

6.			4.0	3900
7.		5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; H	33	測定せず

置換基を有するスルフォキサイド、たとえば EP-B1-0005129 に記載された置換ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤である。置換ベンズイミダゾールは酸反応性媒体と中性媒体で分解/変換を受けやすい。

壁細胞内酸霧閉気中で活性部分に活性化されることはこれら化合物の固有の性質である。活性化

化合物 No	A	R <sup>2</sup> ; R <sup>3</sup>	活性部分への変換に要する半減期 (分)	pH=2	pH=7
2.		CH <sub>3</sub> ; 5-CH <sub>3</sub> ; H	5.4	1700	
3.		OCH <sub>3</sub> ; 5-CF <sub>3</sub> ; H	1.9	122	
4.		OCH <sub>3</sub> ; 5-CH <sub>3</sub> ; H	2.0	8.8	
5.		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; 5-OCH <sub>3</sub> ; H	3.7	1620	

化合物は壁細胞内で酵素と相互作用をし、その酵素は胃の粘膜中で塩酸の生成を媒介する。スルフォキシド基を含む置換ベンズイミダゾール類で、壁細胞内で  $H^+K^+-ATPase$  と干渉する従来公知の全ての化合物はまた酸媒体中ですべて分解される。

酸不安定物質の酸性胃液との接触を防ぐ、酸不安定物質の医薬投薬形は、腸溶皮膜で被覆されなければならない。普通の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような慣用の腸溶皮膜で被覆されるならば、酸不安定物質はそれとの直接または間接接觸によって速やかに分解し、その結果、その医薬製剤はひどく変色し、時間の経過とともに活性物質の含有量を失うようになる。

貯蔵安定性を高めるために、酸不安定物質を含む核部分は、アルカリ反応性成分をも含まなければならぬ。かかるアルカリ核部分が或る量の慣用の腸溶皮膜ポリマー、たとえばセルロースアセテートフタレート—それは被膜と核部分に含まれ

きない、というのはセルロースアセテートフタレート(CAP)のような物質と一般式Iの化合物との直接接觸が、一般式Iの化合物の分解と変色を惹き起こすからである。

DE-B2-23 36 218 は1種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中で一般式Iの酸不安定物質を適切に保護しないであろう。

DE-A1-1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は腸溶皮膜である。DE-A1-1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法は一般式Iの化合物には用いることができず、この場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために3層を被覆することを述べているが、

る活性薬品との小腸の中央部分での溶解を可能にする—で腸溶皮膜を被覆されるとき、それはその投薬形が小腸に注がれる前の胃にある間に水または胃液の腸溶皮膜を通して核部分への何等かの拡散をも可能にする。拡散された水または胃液は腸溶皮膜層に極めて近い核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部にアルカリ溶液を形成する。そのアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2腸溶皮膜で被覆される。この製剤方法では、一般式Iの化合物は小腸で所望の解離を行わないであろう。

US-A 2 540 979 は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第2および／または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法は一般式Iの化合物を含む核部分には適用で

そのような目的は本発明の範囲外である。

GB-A-1 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および／または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組合せ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤は一般式Iの化合物を含む医薬品投薬形には採用することができない、というのは核の中の一般式Iの化合物と接する酸の存在が一般式Iの化合物の分解をもたらすことになるからである。

WO 85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するためにたとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、酸不安定物質には採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、酸不安定物質を含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

このように酸不安定化合物製剤の安定性は充分

なものではなく、特に耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、この様な方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとは言い難く、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよい酸不安定物質の腸溶性製剤の開発が必要であった。

## (問題点を解決するための手段)

本発明によれば、上記一般式Iを有する公知の酸不安定化合物を腸溶皮膜を有する投薬形に調製することができる事が見出された。

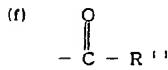
式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同じか互いに異なっており、次の何れかである：

(a) 水素

(b) ハロゲン、たとえばF、Cl、Br、I

(c) -CN

(d) -CHO

(e) -CF<sub>3</sub>

- (h) -CH(O R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>
- (i) -(Z)<sub>n</sub>-B-D
- (j) 炭素原子10以下を含むアリール
- (k) 任意に1-6のC原子を含むアルキルで置換された10以下のC原子を含むアリールオキシ
- (l) 1-6のC原子を含むアルキルチオ
- (m) -NO<sub>2</sub>
- (n) 1-6のC原子を含むアルキルスルフィニル、または
- (o) 隣接基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はベンズイミダゾール環の隣接炭素原子とともに5、6、7員單環式リングまたは9、10、11員二環式リングを形成するが、それらリングは飽和または不飽和であり、-N-と-O-から選ばれた0-3個の異項環原子を含んでいてもよく、またそれらリングは任意に1-3個のC原子を含むアルキル基、4-5個のC原子を有し、スピロ化合物を与えるアルキレン基から選ばれた1-4個の置換基で置換されていてもよい。あるいはこれら置換基の2または4個は共に1または2個のオキソ基

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{C}-)$ を形成し、それによってもしR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>がベンズイミダゾール環の隣接C原子と共に2個のリングを形成するならば、それらは互いに縮合していくてもよい。ここにおいて、R'<sup>1</sup>とR'<sup>2</sup>は同じか相異なる次の基：

(a) 10個以下のC原子を含むアリール

(b) 1-4のC原子を含むアルコキシ

(c) 1-3のC原子を各アルコキシ部分に含むアルコキシアルコキシ

(d) アルコキシ部分に1-2のC原子を、アリール部分に10以下のC原子を含むアリールアルコキシ

(e) 10以下のC原子を含むアリールオキシ

(f) アルキル部分に1-3のC原子を含むジアルキルアミノ、または

(g) 1-3のC原子を含むアルキル基で任意に置換されたビロリジノまたはビペリジノ；

R'<sup>2</sup>は(a) 1-4のC原子を含むアルキル、

または(b) 2-3のC原子を含むアルキレン；

- Zは-O-または-C-；  
nは0または1；  
Bは(a) 1-6のC原子を含むアルキレン  
(b) 3-6のC原子を含むシクロアルキレン  
(c) 2-6のC原子を含むアルケニレン  
(d) 3-6のC原子を含むシクロアルケニレンまたは、  
(e) 2-6のC原子を含むアルキニレン；  
Dは(a) H  
(b) -CN      
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}'^2 \end{array}$$
  
(c)              
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{Y})_m-\text{C}-\text{R}'^2 \end{array}$$

但し、

R<sup>2</sup>は(a) 1-5のC原子を含むアルコキシまたは(b) アルキル部分に1-3のC原子を含むジアルキルアミノ；

mは0または1；

rは0または1；

Y は (a) - O -

(b) - N H -

(c) - N R<sup>10</sup> - ;R<sup>10</sup> は (a) H

(b) 1 - 3 の C 原子を含むアルキル

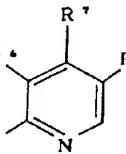
(c) アルキル部分に 1 - 2 の C 原子を、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルキル、または

(d) 10 以下の C 原子を含むアリール；

である。

R<sup>5</sup> は H、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> または C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> である。A は特に、次式の R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が同じか異なる、

(a) H または

(b) 1 - 6 の C 原子を含む  
アルキルであるピリジル基  
であり、R<sup>7</sup> は (a) H

(b) 1 - 8 の C 原子を含むアルキル

(c) 1 - 8 の C 原子を含むアルコキシ

(d) 2 - 5 の C 原子を含むアルケニルオキ

シ

(e) 2 - 5 の C 原子を含むアルキニルオキシ

(f) 各アルコキシ基に 1 - 2 の C 原子を含むアルコキシアルコキシ

(g) 10 以下の C 原子を含むアリール

(h) アルキル部分に 1 - 6 の C 原子を、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルキル

(i) 任意に 1 - 6 の C 原子を含むアルキル置換された 10 以下の C 原子を含むアリールオキシ

(j) アルコキシ部分に 1 - 6 の C 原子を含み、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルコキシ

(k) アミノ基の N に置換したアルキル置換基に 1 - 2 の C 原子を含み、アルコキシ基に 1 - 4 の C 原子を含むジアルキルアミノアルコキシ

(l) 1 個の O 原子と 3 - 7 の C 原子を含む

## オキサシクロアルキル

(m) 2 個の O 原子と 4 - 7 の C 原子を含むオキサシクロアルコキシ

(n) 1 個の O 原子と 4 - 7 の C 原子を含むオキサシクロアルキルアルコキシ

(o) 2 個の O 原子と 4 - 6 の C 原子を含むオキサシクロアルキルアルコキシ、または

(p) R<sup>4</sup> と R<sup>7</sup> または R<sup>7</sup> と R<sup>4</sup> はピリジン環の隣接する C 原子と共に環を形成する、その場合 R<sup>4</sup> と R<sup>7</sup> または R<sup>7</sup> と R<sup>4</sup> によって構成される部分が

- C H = C H - C H = C H -

- O - (C H<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -- S - (C H<sub>2</sub>)<sub>v</sub> -- C H<sub>2</sub> (C H<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -

- O - C H = C H -

- N H - C H = C H -

- N - C H = C H -  
|  
C H<sub>3</sub>

であって、p は 2、3 または 4、v は 2 ま

たは 3 であり、O 原子と N 原子は常にピリジン環の 4 の位置に結合している、但し R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>5</sup> の中の 1 つ以下は H 原子である。

本発明の目的はこのように、オメプラゾール化合物、即ち 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3,5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールを除く上記一般式 I を有する酸不安定化合物の腸溶皮膜投薬形態である。本発明により腸溶皮膜を施すことのできる他の化合物は 2 - (2 - ジメチルアミノベンジル) スルフィニル - ベンズイミダゾールである。新規製剤は酸媒体で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体で急速に溶解し、長期貯蔵中良好な安定性を有する。この新規投薬形は次の特徴を有する。即ち、酸不安定化合物をアルカリ化合物と混合し、または酸不安定化合物のアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を 2 以上の層（特に 2 または 3 層）で被膜し、その場合第 1 層は水溶性であるか、水

で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアルカリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良好な安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

本発明による医薬投薬形に特に的した化合物の例としては、第1表にまとめた化合物を挙げることができる。

第1表の化合物1-6のpH4未満の水溶液での分解半減期は多くの場合、10分より短い。また中性pH値でも、分解反応は急速に進み、たとえばpH=7での分解の半減期は10分と65時間の間であり、他方それより高pH値では多くの化合物の溶液での安定性はずっと良い。安定性の特徴は固相でも同様である。分解は酸反応性物質により触媒される。酸不安定化合物はアルカリ反応性物質との混合物で安定化される。

上記リストされた酸不安定化合物の安定性につ

$\cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O} (\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (但し、nは2未満の非整数)または類似化合物；有機pH緩衝剤、たとえばトリスヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH値は活性化合物のアルカリ反応性塩、たとえば酸不安定化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を単独でまたは慣用の前述した緩衝剤との組み合わせで用いることによっても達成することができる。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程により小球、すなわちペレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ペレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

#### 分離層

酸不安定化合物を含有するアルカリ反応性核部分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマ

いて言われることからは、該化合物の経口投薬形が分解せずに小腸に到達するためには酸の反応性胃液との接触から保護されなければならないことは明らかである。

#### 核部分

最終混合物における好ましい濃度の活性化合物を得るために、酸不安定化合物は不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不活性の、製薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各活性化合物粒子の回りにpH=7以上、好ましくはpH=8以上の“局所的pH (micro-pH)”を作り出す）と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または他の適当な弱い無機酸もしくは有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシウムまたは複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO}$

ーから分離しなければならない。そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中に酸不安定化合物の分解／変色を引き起こすからである。中間被覆層（分離層）はまたpH緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はその層に、通常の制酸剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム／マグネシウム複合化合物、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O} (\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (nは前記と同意義)または類似化合物；あるいは他の製薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機あるいは有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニ

ウム塩から選ばれた物質を導入することによりさらに強化することができる。

分離層は1以上の中溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性物質を含んでいる。

分離層は核部分—ペレットまたは錠剤—に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンか又はコーティング溶液として水および／または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース等の中から選ばれる。分離層の厚さは2μm以上であり、小球ペレットの場合、好ましくは4μm以上、錠剤の場合、好ましくは10μm以上である。

錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行なうこ

とができる。最初、酸不安定化合物を含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上許容され、水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1mm以上の厚さを有する。通常の可塑剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

#### 腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および／または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとしては、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸

／メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit<sup>®</sup> L 12.5 または Eudragit<sup>®</sup> L 100 (Röhm Pharma) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。

腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric (FMC Corporation), Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 (Röhm Pharma), Coating CB 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステルたとえば商品名 Citroflex<sup>®</sup> (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。

可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの1-20%の範囲である。タルク、着色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含まれることができる。

かくして、本発明による特別な製剤は酸不安定化合物とアルカリ反応化合物を含む核部分あるいは酸不安定化合物のアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、水溶性または水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなり、投薬形の貯蔵安定性が受け入れ難いほど短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分（溶解が求められる場所）に存在する液体では急速に分解／溶解する、腸溶皮膜で被覆される。

#### 最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれかであり、あるいは腸溶皮膜ペレ

ットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ(Sachets)に分散されたペレットまたは、錠剤に調製されたペレットである。酸不安定化合物を含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはペレット)の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。

#### 方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

本発明による製剤は胃酸の分泌を減らす点および/または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量は活性化合物1~400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の

治療方法は本発明のさらに他の側面をなすものである。

#### (実施例)

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

#### 実施例1

実施例1~3は本発明の例である。

#### 中間被覆層なしのペレット

I	ラクトース粉末	253 g
	無水ラクトース	167 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
II	第1表の化合物1	50 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
	磷酸水素二ナトリウム	1.5 g
	磷酸二水素ナトリウム	0.1 g
	蒸留水	125 g

乾燥成分(I)をミキサーで予備混合した。懸濁した活性成分を含む顆粒化液体(II)を添加し、得られた塊を適当な粘度に温潤混合した。湿った塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

#### 中間被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
蒸留水	400 g

ポリマー溶液(III)を中間被覆層なしのペレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ポリマー溶液(IV)を流動床装置でスプレーガンを床の上に置いて中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに284mgの量を充填したが、この量は活性化合物1の25mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

#### 実施例2

第1表による化合物2のナトリウム塩の場合の配合処方

#### 中間被覆層なしのペレット

I 第1表、化合物2のナトリウム塩	339 g
マンニトール粉末	2422 g
無水ラクトース	120 g
ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
微結晶セルロース	60 g
II ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
蒸留水	650 g

化合物2のナトリウム塩を混合物Iの他の成分と共に加える以外は、実施例1に記載の通りに調製した。

#### 中間被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム	4 g
蒸留水	400 g

IIIで中間被覆されたペレット 500 g

IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g	ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
	蒸留水	400 g	タルク	5 mg
2つの中間被覆層、ⅢとⅣを中間被覆層なしの ペレットに流動床装置で前述のように連続的に適 用した。				水酸化マグネシウム
				15 mg
			計	160 mg

上記組成物を有し、各160 mgの重量を持つ錠  
剤核部分が先ず公知の技術で作られた。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g	ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg	
V	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g	合成ヒドロタルサイト	0.3 mg
	セチルアルコール	3 g	(Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·6MgO·CO <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O)	
	アセトン	540 g		
	エタノール	231 g		

腸溶皮膜被覆ペレットの調製は実施例1に記載  
した通りに実施した。

#### 実施例3

第1表による化合物6の場合の配合処方。この  
例は本発明による1単位投薬量の組成物を与える。

#### 錠剤核部分

第1表、化合物6	15 mg	腸溶皮膜コーティング溶液を2層の分離層によ り被覆された核部分に、公知の腸溶皮膜コーティ ング技術によってスプレーした。
ラクトース	119 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース(低置換度)	5 mg	

#### 第1頁の続き

②発明者 小田 稔  
②発明者 大石 直寛

中津市大字湯屋304-24  
福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-258320

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/44  
9/28識別記号  
厅内整理番号  
7252-4C  
6742-4C

⑬公開 昭和62年(1987)11月10日

審査請求 有 発明の数 2 (全14頁)

⑩発明の名称 内服用新規医薬製剤

⑪特願 昭62-108762

⑫出願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 ⑬1986年4月30日⑭イギリス(G B)⑮8610572

⑯発明者	クトト イングマル レヨーヴグレーン	スウェーデン国、エスー435 00 ミヨルンリュツケ、ヴ イオリンベーゲン 2デー
⑯発明者	オーケ グンナル ピ ールプランツ	スウェーデン国、エスー434 00 クングスバツカ、スネ ードロツペベーゲン 6
⑯発明者	安 村 満	西宮市松園町5丁目37
⑯発明者	森 壇 聰	兵庫県多可郡八千代町中野間275-84
⑯出願人	吉富製薬株式会社	大阪市東区平野町3丁目35番地
⑯出願人	藤沢薬品工業株式会社	大阪市東区道修町4丁目3番地
⑯代理人	弁理士 高島 一	

最終頁に続く

## 明細書

## 1. 発明の名称

内服用新規医薬製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメプラゾールとアルカリ反応化合物とを含むか、またはオメプラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および該核部分の上に、1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、または重合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤。

(2) 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質 [Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 6MgO · CO<sub>2</sub> · 12H<sub>2</sub>O または MgO · Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2SiO<sub>2</sub> · nH<sub>2</sub>O] (但し、式中nは2未満の非整数である)

からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(3) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層がヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースまたはポリビニルビロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第(3)項記載の製剤。

(5) 前記アルカリ核部分がオメプラゾールと、オメプラゾールの微小周囲を7~12のpH値とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(6) 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 6MgO · CO<sub>2</sub> · 12H<sub>2</sub>O または MgO · Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 2SiO<sub>2</sub> · nH<sub>2</sub>O (但し、nは2未満の非整数) からなることを特徴とする特許請

求の範囲第(5)項記載の製剤。

(7) 前記アルカリ核部分がオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(8) 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメプラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(7)項記載の製剤。

(9) 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなり、任意に可塑剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(10) オメプラゾールを含む最終投薬形の水分量が1.5重量%を超えないことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項記載の製剤。

(11) オメプラゾールに1種以上のアルカリ反応

作用を示し (Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223 ~ 1224)、胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメプラゾールは酸反応媒体や中性媒体で分解／変換を受ける。4より小さいpH値の水溶液でのオメプラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメプラゾールの半減期は約1.4時間であるのに対し、高pH値では溶液中の安定度はずつと良い(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl. 108) p.113-120)。安定度の侧面は固相でも同様である。オメプラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との混合物で安定化される。オメプラゾールの安定度は温氣や有機溶媒によっても影響される。

オメプラゾールの安定性についていわれていることからは、小腸に分解せずに到達するためにはオメプラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃液との接触から保護しなければならないことは明らかである。

化合物を混合した核部分またはオメプラゾールのアルカリ塩に任意に1種以上のアルカリ反応化合物を混合した核部分を、1層以上の不活性中間被覆層で被覆し、その後、該中間被覆層を有する核部分をさらに腸溶皮膜で被覆することからなる、オメプラゾールを含有する経口医薬組成物を調製する方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔産業上の利用分野〕

本発明は経口投与用のオメプラゾールを含有する新規安定な医薬製剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与える、胃腸細胞保護効果を与える方法に関する。

#### 〔従来技術〕

たとえば EPA1 0 005 129 からは、オメプラゾール、すなわち 5-メトキシ-2-((4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメプラゾールは胃液の分泌に対して強力な抑制

ヒトの薬学研究において、オメプラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメプラゾールの一般循環系への絶吸収度に影響しうることが分かった (Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメプラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

オメプラゾールを酸性の胃液との接触から防ぐようなオメプラゾールの製剤投薬形を得るために核部分は腸溶皮膜で被覆されなければならない。従来の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の腸溶皮膜で被われるならば、オメプラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメプラゾール含量を失う。

貯蔵安定性を向上させるためには、オメプラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならぬ。そのようなアルカリ性核部分が

或る量の従来の腸溶皮膜用ポリマー、たとえばセルロースアセテートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが—で腸溶皮膜を施されるとき、それは胃液、水を腸溶皮膜を通して核部分内にある程度拡散させることもでき、その間、その投薬形は小腸に注がれる迄は胃の中に存在する。胃液の拡散水は腸溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

オメプラゾールの腸溶皮膜を施した投薬形は上に引用した Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20(suppl.) 113-120頁に Pilbrant と Cederberg によって報告された。この文献は従来の腸溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる貯蔵安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長期貯蔵の間には不充分であることが後になって分かった。

ない、というのはセルロースアセテートフタレート(CAP)のような物質とオメプラゾールとの直接接触がオメプラゾールの分解と変色を惹き起こすからである。

DE-B2 23 36 218 は 1 種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと 1 種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中でオメプラゾールを適切に保護しない。

DE-A1 1 204 363 は 3 層被覆方法を説明する。第 1 層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第 2 層は pH に係わりなく水溶性であり、第 3 層は腸溶皮膜である。DE-A1 1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメプラゾールには用いることができず、この場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために 3 層を被覆することを述べているが、

もしオメプラゾールを従来通りに調製するならば、特に耐湿性の点で、安定性は満足できないものであるので、その不都合をできるだけ少なくするために特殊な防湿包装が採用された。しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメプラゾールの新規な腸溶製剤の開発が要請されていた。

DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶性セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第 2 腸溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメプラゾールが小腸で所望の解離を行わないであろう。

US-A 2 540 979 は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第 2 および／または第 1 コーティングと組み合わせられている。この調製方法はオメプラゾールを含む核部分には適用でき

このような目的は本発明の範囲外である。

GB-A1 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および／または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組合せ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメプラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない、というのは核の中のオメプラゾールと接する酸の存在がオメプラゾールの分解をもたらすことになるからである。

WO/85/03436 は一定の pH と一定の拡散速度を保持するために、たとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、拡散を制御する第 1 コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、オメプラゾールに採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、オメプラゾールを含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

(発明が解決しようとする問題点)

このようにオメプラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、この様な方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとは言い難く、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメプラゾール腸溶性製剤の開発が必要であった。

本発明の目的は酸媒体中で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、腸溶皮膜を施したオメプラゾールの投薬形を提供することである。

#### (問題点を解決するための手段)

本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメプラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメプラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層（特に、2または3層）で被覆し、その場合第1層／複数の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアル

ウムまたは複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ （但し、nは2未満の非整数）または類似化合物；有機pH緩衝剤、たとえばトリヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH値はオメプラゾールのアルカリ反応性塩、たとえばオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これら物質はたとえばEP-A2-124 495に、単独または既述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小球、例えばペレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ペレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。  
分離層

オメプラゾールを含有するアルカリ反応性核部

カリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良好な安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

#### 核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメプラゾールを得るために、オメプラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不活性の、製薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメプラゾール粒子の回りにpH = 7以上、好ましくはpH = 8以上の“局所的pH (micro-pH)”を作り出す）と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシ

分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中にオメプラゾールの分解／変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまたpH緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はさらにその層に、通常の制酸剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム／マグネシウム複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ （nは前記と同意義）または類似化合物；あるいは他の製薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリ

ウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。

分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性化合物を含んでいる。

分離層は核部分—ペレットまたは錠剤—に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンかまたはコーティング溶液として水および／または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロビルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは2μm以上であり、小球ペレットの場合、好ましくは4μm以上、錠剤の場合、好ましくは10

μm以上である。

錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメプラゾールを含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1μm以上の厚さを有する。通常の可塑剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

#### 腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および／または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとして

は、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit<sup>®</sup> L 12.5 または Eudragit<sup>®</sup> L 100 (Röhm Pharma) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric<sup>®</sup> (PMC Corporation), Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 (Röhm Pharma), Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、たとえば商品名 Citroflex<sup>®</sup> (Pfizer) として知られるもの、フタール酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの1～20%の範囲である。タルク、着

色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含まれることができる。

かくして、本発明による特別な製剤はオメプラゾールとアルカリ反応化合物を含む核部分あるいはオメプラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。アルカリ反応核部分および／または活性成分（オメプラゾール）のアルカリ塩はオメプラゾールの安定性を高める。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、不活性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなりそして／または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分（溶解が求められる場所）に存在する液体では急速に分解／溶

解する、腸溶皮膜で被覆される。

#### 最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ペレットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ(Sachets)に分散されたペレット、または錠剤に調製されたペレットでもよい。オメプラゾールを含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはペレット)中の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ペレットで充填された硬ゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ペレット中の水分量が1.5重量%を超えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。

#### 方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

第1表 錠剤核部分用配合処方 (mg)

処方 No.	1	2	3	4	5	6	7
オメプラゾール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
ラクトース	134.0	119.0	119.0	119.0	118.8	118.5	119.0
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(底置換度)							
タルク	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
タルク	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
硫酸水素二ナトリウム	-	15.0	-	-	0.2	-	-
硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	0.5	-
酸化マグネシウム	-	-	15.0	-	-	-	-
水酸化マグネシウム	-	-	-	15.0	15.0	15.0	-
合成ヒドロケルサイト (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 6MgO, CO <sub>2</sub> , 12H <sub>2</sub> O)	-	-	-	-	-	-	15.0
計	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

び／または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量はオメプラゾール1～400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の治療方法は本発明の更に他の側面をなすものである。

#### 〔実施例〕

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

#### 実施例1

色々なマグネシウム化合物の効果を腸溶皮膜錠剤の形で評価した。錠剤核部分は最初第1表に掲げた配合処方に従って公知の技術により作り、統いて第2表に示す分離層と腸溶皮膜層を適用した。

(以下余白)

第2表 皮膜用配合処方 (mg)

処方 No.	I	II	III	IV
<b>分離層(内側) :</b>				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
水酸化マグネシウム	-	-	0.3	-
合成ヒドロケルサイト	-	-	-	0.3
<b>分離層(外側) :</b>				
ヒドロキシプロピルセルロース	-	2.0	2.0	2.0
<b>腸溶皮膜層 :</b>				
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.0	7.0	7.0	7.0
セチルアルコール	0.5	0.5	0.5	0.5

かくして得られた錠剤をそのままオープンで所謂促進条件、即ち40℃、75%相対湿度で貯蔵して、外観の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は常温での3年間の貯蔵に

相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されうることを意味する。

その結果は第3表にまとめて示す。同表から明らかなように、マグネシウム化合物が内側分離層に含まれるとき顕著な安定化効果が達成される。

(以下余白)

第3表 安定化効果(製剤の外観)

皮膜層＼核部分		安定化効果(製剤の外観)						
		1	2	3	4	5	6	7
I 開始時 60°C; 7日後 40°C 75%相対湿度; 7日後	C	A	A	A	A	A	A	A
	D	C	C	C	C	C	C	D
	E	F	B	B	B	B	B	E
II 開始時 60°C; 7日後 40°C 75%相対湿度; 7日後	A	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A	C
	D	A	A	A	A	A	A	D
III 開始時 60°C; 15日後 40°C; 30日後 40°C 75%相対湿度; 15日後	A	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	A	A	A	A
IV 開始時 60°C; 15日後 40°C; 30日後 40°C 75%相対湿度; 15日後	A	A	A	A	A	A	A	A
	B	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	A	A	A	A

表中：A：白色，B：褐色がかった白色，C：褐色，D：明るい褐色。  
E：褐色，F：濃褐色

上の表でA(白色)と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色を示さなかった。B(褐色がかかった白色)と評価された試料は外観の変化を殆ど示さなかつたが、割れた表面では変色が少し見られた。

第4表は実施例1(処方No.4～IV)によるオメプラゾール製剤に関する安定度試験の結果を示す。この製剤は室温で、表示した時間、密閉ガラス瓶中で貯蔵した。これは明らかに著しく高い安定度を有する製剤が得られたことを実証する。

第4表 膜溶皮膜オメプラゾール製剤の安定性  
(処方No.4～IVの錠剤)

貯蔵時間	外観	オメプラゾール含量(%)
試験開始時	白色	100.0
室温で1年	白色	99.9
室温で2年	白色	100.0

#### 実施例2

##### 中間被覆層なしのペレット

I マンニトール粉末	16 150 g
無水ラクトース	800 g
ヒドロキシプロピルセルロース	600 g
微結晶セルロース	400 g
II オメプラゾール	2 000 g
ラウリル硫酸ナトリウム	50 g
磷酸水素二ナトリウム	80 g
蒸留水	4 400 g

乾燥成分(I)をミキサーで予備混合した。懸濁したオメプラゾールを含む顆粒化液体(II)を添加し、得られた塊を適当な粘度に温潤混合した。温った塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

##### 中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメプラゾール	
ペレット	6 000 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	240 g

「蒸溜水」 4 800 g

ポリマー溶液(Ⅲ)を中間被覆層なしのペレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ポリマー溶液(IV)を流動床装置内で床の上に置いたスプレーガンで中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに225mgの量を充填したが、この量はオメプラゾール20mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

#### 実施例3

本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロ

調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
セチルアルコール	5 g
アセトン	219 g
エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように調製した。

#### 実施例4

#### 中間被覆層なしのペレット

I マンニトール粉末	1 610 g
無水ラクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
II オメプラゾール	200 g
Pluronic F68	10 g
磷酸水素二ナトリウム	24 g
蒸溜水	450 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載し

ス、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができることを示す。

#### 中間被覆層なしのペレット

I マンニトール粉末	1 620 g
無水ラクトース	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微結晶セルロース	40 g
II オメプラゾール	200 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0 g
磷酸水素二ナトリウム	9.3 g
蒸溜水	515 g

中間被覆層のないペレットは実施例2に記載の通り調製された。

#### 中間被覆ペレット

##### 中間被覆層なしのオメプラゾール

ペレット	500 g
III ポリビニルピロリドン	20 g
エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例2に記載した通りに

た通りに調製された。

#### 中間被覆ペレット

中間被覆層なしのオメプラゾール	
ペレット	500 g
III ポリビニルピロリドン	30 g
エタノール	400 g

中間被覆ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
セチルアルコール	5 g
メチレンクロライド	371 g
エタノール	680 g

腸溶皮膜ペレットは実施例2に記載の通りに調製された。

#### 実施例5

本実施例は腸溶皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート/ビニルアルコールフタレ

ート)、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)、ポリ(アクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)を使用することができるこことを示す。そのポリマーは可塑剤、たとえばポリエチレングリコール、トリアセチン、ジメチルポリシロキサン、Citroflex<sup>®</sup>(商品名)、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ジエチルフタレートと共に/なして適用することができる。

腸溶皮膜ペレットもまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば Aquateric (商品名: FMC Corporation), Eudragit<sup>®</sup>L 100-55 (商品名)、Coating CB 5142 (BASF)から製造できる。

#### 中間被覆層なしのペレット

I	ラクトース粉末	277 g
	無水ラクトース	118 g
	ヒドロキシプロビルセルロース	25 g
	コロイド状シリカ	25 g
II	オメプラゾール	50 g
	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g

	無水ラクトース	120 g
	ヒドロキシプロビルセルロース	90 g
	微結晶セルロース	60 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
	蒸留水	650 g

製剤はオメプラゾールナトリウム塩を混合物Iの他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載した通りに調製された。

#### 中間被覆ペレット

	中間被覆層なしのペレット	500 g
III	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	20 g
	水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム	4 g
	蒸留水	400 g
IV	中間被覆したペレット	500 g
	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	20 g
	蒸留水	400 g

2つの中間被覆層、IIIとIVは前述したように流動床装置で連続的に中間被覆なしのペレットに適用された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

磷酸水素二ナトリウム	2 g
磷酸二水素ナトリウム	0.1 g
蒸留水	170 g

中間被覆なしのペレットは前記と同様にして調製した。

#### 中間被覆ペレット

中間被覆層なしのペレットは実施例2に記載した通りに中間被覆層を施した。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆ペレット	500 g
III Eudragit L 100	45 g
ステアリルアルコール	4.5 g
エタノール	1 320 g

腸溶皮膜ペレットは上記と同様に調製した。

#### 実施例6

オメプラゾールのナトリウム塩の場合の配合処方

#### 中間被覆層なしのペレット

I	オメプラゾールナトリウム塩	339 g
	マンニトール粉末	2 422 g

	中間被覆ペレット	500 g
V	ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート	57 g
	セチルアルコール	3 g
	アセトン	540 g
	エタノール	231 g

腸溶皮膜を被覆したペレットの製造は実施例2に記載した通りに行われた。

#### 実施例7、8

オメプラゾールのマグネシウム塩の場合の配合処方

#### 中間被覆なしのペレット

実施例No	7 , 8	
I	オメプラゾールのマグネシウム塩	222 g
	マンニトール粉末	1 673 g 1 473 g
	微結晶セルロース	100 g 100 g

水酸化マグネシウム	—	200 g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5 g 5 g
	蒸留水	500 g 375 g

製剤はオメプラゾールマグネシウム塩を混合物

I の他の成分と共に添加する以外は実施例 2 に記載の通りに作られた。

#### 中間被覆ペレット

実施例 No.	
7 , 8	
中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 g
蒸留水	400 g

ペレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

実施例 No.	
7 , 8	
中間被覆ペレット	500 g
IV ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

腸溶皮膜ペレットは実施例 2 に記載した通りに調製された。

成形機で 6 mm パンチを用いて錠剤にした。錠剤の重量は 100 mg であった。

#### 中間被覆コーティング

オメプラゾールを含む錠剤に、穿孔コーティングパン装置を用いて水溶液から約 10 重量 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コーティングをした。

オメプラゾールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤顆粒：

無水ラクトース	4 000 g
ポリビニルビロイド(PVP)	180 g
エタノール 95 %	420 g
ステアリン酸マグネシウム	42 g

を次のようにして製剤した。ラクトースを PVP のエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを混合した。

粒状塊を実施例 9 の錠剤核部分の周囲にマネスティドライコタ<sup>®</sup>(Manesty Dry Cota : 商品名) 錠剤成形機を用いて乾燥被覆した。乾燥被覆された

#### 実施例 9 、 10

##### 錠剤の製造

##### 錠剤核部分

実施例 No.	
9 , 10	
I オメプラゾール	400 g —
オメプラゾールナトリウム塩	— 426 g
(オメプラゾール 400 g に相当する)	
無水ラクトース	1 420 g 1 409 g
架橋ポリビニルビロイド	100 g 100 g
無水炭酸ナトリウム	15 g —
II メチルセルロース	12 g 12 g
蒸留水	200 g 200 g
ステアリン酸マグネシウム	30 g 30 g

粉末混合物 I は溶液 II により注意深く均質化し、粒状化された。湿ったその塊を流動層乾燥機で 50 °C の導入空気を用いて 30 分間乾燥した。乾燥混合物は次いで 0.5 mm の孔を有する篩を通過させた。ステアリン酸マグネシウムと混合後、顆粒を錠剤

錠剤の錠剤重量は 475 mg であった。各錠剤はオメプラゾール 20 mg を含んでいた。

#### 腸溶皮膜コーティング

かくして得られた中間被覆された錠剤に同じコーティング溶液を用いて腸溶皮膜を被覆した：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1 500 g
セチルアルコール	105 g
メチレンクロライド	15 000 g
イソプロパノール	15 000 g
蒸留水	3 150 g

この皮膜は穿孔コーティングパン装置で適用された。錠剤 1 kg につきほぼ 1 kg の量のコーティング溶液を適用した。

#### 比較例

##### 比較例 I 、 II 、 III

これら比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した緩衝塩が腸溶皮膜を施したオメプラゾールペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るためにには、大量の緩衝剤塩が必要である。同時に、このタイプのペレッ

トは耐酸性が劣っている（上記実施例4を参照）。

#### 中間被覆層なしのペレット

##### 比較例 No.

	I	II	III
I マンニトール粉末	1 610g	1 610g	1 610 g
無水ラクトース	80g	80g	80 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60g	60g	60 g
微結晶セルロース	40g	40g	40 g
II オメプラゾール	200g	200g	200 g
Pluronic F68	10g	10g	10 g
磷酸水素二ナトリウム	2g	8g	24 g
蒸留水	450g	450g	450 g

中間被覆層なしのペレットは前記実施例2に記載の通りに調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
セチルアルコール	5 g
メチレンクロライド	371 g
エタノール	680 g

腸溶皮膜を施したペレットは実施例2に記載したように製剤した。

#### 比較例 V

この配合処方は前記実施例8と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

#### 中間被覆なしのペレット

I オメプラゾールマグネシウム塩	222 g
マンニトール粉末	1 473 g
微結晶セルロース	100 g
水酸化マグネシウム	200 g
II ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
蒸留水	375 g

製剤は実施例8に記載した通りに調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

腸溶皮膜を施したペレットは前記実施例2に記載の通り調製した。

#### 比較例 IV

この配合処方は前記実施例6と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

#### 中間被覆層なしのペレット

I オメプラゾールナトリウム塩	339 g
マンニトール粉末	2 422 g
無水ラクトース	120 g
ヒドロキシプロピルセルロース	90 g
微結晶セルロース	60 g
II ラウリル硫酸ナトリウム	7 g
蒸留水	650 g

製剤は実施例6に記載した通りに調製された。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

中間被覆層なしのペレット	500 g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57 g
セチルアルコール	3 g
アセトン	540 g
エタノール	231 g

#### 腸溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例I～Vによる製剤について次の研究を行なった。

#### 耐酸性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液U.S.P.（酵素なし）に37℃で（懸状攪拌棒）100r/minで添加した。2時間後、組成物中の元のままで残っているオメプラゾールの量を測定した。

#### 緩衝溶液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝溶液に添加した。緩衝溶液37℃、U.S.P.溶解装置No.2（懸状攪拌棒）100r/min。10分または30分後、溶解したオメプラゾールの量を測定した。結果は次の第5表に示す。

（以下余白）

第5表

実施例No.	オメプラゾール含有量 (mg/g)	耐酸性 含有量	2時間後元のままの オメプラゾール量(%)	種々のpHにおいて10分または30分 後のオメプラゾール溶解量(%)		
				pH	%	分
2	8.9.2	9.5	9.6	1.0	6.8	10
3	9.0	9.6	9.1	6.0	1.0	
4	8.8	8.9	*)			
5	8.2	9.3	7.0	7.5	3.0	
6	8.1.3	8.7	9.3	6.8	1.0	
7	9.1	9.5	*)			
8	8.9	9.8	9.7	*)		
1	9.3	9.7	9.4	5.8	4.4	*)
II	9.2	9.2	9.4	8.6.5	9.1	*)
III	9.4	9.4	9.4	9.1	9.3	*)
IV	9.2	9.2	9.2	9.1	9.3	*)
V	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	*)

の2つの部分をそれぞれ2%と5%の水分量に調整した。乾燥剤を含まない密閉容器に詰めた3つの組成物を50℃で1ヶ月間貯蔵した。この後、その包装を開けて、ペレットをオメプラゾールの量についてHPLCによって分析した。本発明による組成物は当初の値の98.5%のオメプラゾール含量を有していた。水分2%、5%をそれぞれ有する他の2つの組成物は実質上完全に分解され、元のままのオメプラゾールはほんの痕跡量を有するにすぎなかった。

#### 考察

第5表に示した結果から、受容できる耐酸性を有するオメプラゾール含有配合組成物は慣用の腸溶皮膜コーティング技術を用いることによって調製することができる（例えば比較例I、II、V参照）ことが分かる。しかし、比較例I、II、Vによる組成物の貯蔵安定性は、昇温貯蔵温度で短時間貯蔵中（比較例I、II）または腸溶皮膜コーティング工程中（比較例V）に既にオメプラゾールの分解を示す変色が起こっているので、許容でき

\*) 配合組成物の安定性は乾燥剤をも含むガラス瓶内での貯蔵中に調べた。50℃で1ヶ月貯蔵後、実施例4による組成物は外観または物理化学的特性の変化なく、実質的に元のままであった。比較例IとIIによるペレットは分解のために褐色になるが、比較例Vによるペレットは元の白色のままであった。

\*\*) 実施例7、8による組成物は白色でコーティング工程によって影響を受けなかった。比較例Vによる腸溶皮膜被覆ペレットは、腸溶皮膜コーティングが実施例8による核部分に直接適用された場合、腸溶皮膜コーティング工程中にすでに変色した。

#### その他の比較テスト

この例は本発明による製剤の湿分が貯蔵安定性に及ぼす効果を証明する。

本発明によるオメプラゾールペレットの安定性が高水分含有量を有するオメプラゾールのそれと比較された。オメプラゾールペレットは本発明により1%の水分量で調製された。同じ組成物の他

ないことも明らかである。

核部分におけるアルカリ物質の量がオメプラゾールが受容できる貯蔵安定性を有する（比較例III）レベルまで増加させられるか、またはオメプラゾールのアルカリ反応塩が核部分の調製に使用（比較例IV）されるならば、その場合、本発明の分離層がないと、酸媒体中の耐溶解性は受け入れ難いほど低くなり、活性物質の大部分またはすべてが胃の中で既に分解して、従ってそれは胃酸分泌に何の効果も持たない。

調製が本発明によってたとえば実施例4のように行われるとき、長期貯蔵中良好な安定性のみならず胃液に対する良好な耐性が得られる。これは許容できる耐酸性と許容できる貯蔵安定性のどちらかが達成できるが、両方ともはそうでない比較例I、II、IIIの配合組成物と対照的である。同じ比較は本発明の実施例7と8による配合組成物と、分離層がない比較例Vによる配合組成物との間ですることができる。実施例7と8は緩衝剤、水酸化マグネシウムが実施例8の核部分に含まれてい

た点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の貯蔵安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。

さらに他の比較テストは製剤中における低水分の importance が大きいことを示す。

かくして、長期貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を与えるオメプラゾールの経口投与用医薬剤を調製するためには、その製剤は次のようにして作られる：

(a) オメプラゾールをアルカリ反応化合物と共にまたはオメプラゾールのアルカリ反応塩を所望によりアルカリ反応化合物と共に混合したものを核部分中に入れる。

(b) 核部分を1層以上の不活性、水溶性か水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ反応核を腸溶皮膜と分け隔てる。中間被覆層は任意にpH緩衝剤化合物を含んでいてもよい。

(c) 中間被覆された核部分は、任意に可塑剤を含む致不溶性腸溶皮膜で被覆される。

#### 生物薬剤学的研究

第 6 表

実施例2による硬ゼラチンカプセルとして、および微粉碎オメプラゾールの重炭酸ナトリウム溶液での懸濁液として、オメプラゾール20mgの1回経口投薬量が与えられた後の血漿濃度 ( $\mu\text{mol/l}$ )。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
1 0		0.84
2 0		0.90
3 0	0.03	0.84
4 5		0.64
6 0	0.22	0.44
9 0	0.36	0.24
1 2 0	0.39	0.13
1 5 0	0.29	
1 8 0	0.20	0.04
2 1 0	0.10	
2 4 0	0.05	0.01
3 0 0	0.02	0
3 6 0	0.01	
4 2 0	0	

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに、次の様に投与された：

実験日の前夜午後10時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。0時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメプラゾールカプセル1個が150mlの水道水と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。

別の実験において、同じボランティアは、重炭酸ナトリウム水溶液に微粉碎オメプラゾールを懸濁した液の形で20mgのオメプラゾールを投与された。オメプラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、重炭酸ナトリウム溶液がオメプラゾール懸濁液の投与直前と、さらに薬品服用後10分間隔で4回、与えられた。オメプラゾールの血漿中の濃度は高圧液体クロマトグラフィーによって分析された(Persson, Lagerström, Grundevik: Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20(Suppl. 108), 71-77)。平均血漿濃度を第6表に示す。

血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは $85 \pm 23\%$  (S.D.) であった。この比較は個々の血漿濃度対時間カーブでの総面積に基づいていた。

従って、本発明によるカプセルを調製することによって、同量の超微粉碎活性化合物を含む懸濁液と同じバイオアベイラビリティを持った製剤を得ることができる。しかしながら、懸濁液を投与するときは、患者にはオメプラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、毎々重炭酸ナトリウムも与えなければならないことに注意すべきである。

特許出願人 吉富製薬株式会社

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 高島一



第1頁の続き

⑦発明者 小田 稔 中津市大字湯屋304-24

⑦発明者 大石 直寛 福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1

## ⑰ 公開特許公報 (A)

昭62-277322

⑯ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/44  
47/00識別記号  
A C L  
3 0 2府内整理番号  
7252-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑮ 発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

⑯ 特願 昭62-29997

⑯ 出願 昭62(1987)2月12日

優先権主張

⑮ 昭61(1986)2月13日 ⑯ 日本(JP)

⑮ 昭61(1986)2月21日 ⑯ 日本(JP)

⑯ 特願 昭61-29567

⑯ 特願 昭61-38059

⑰ 発明者

槙野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1

⑰ 発明者

田畠 哲朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号

⑰ 発明者

平井 真一郎 京都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地

⑯ 出願人

武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

⑯ 代理人

弁理士 岩田 弘

## 明細書

## 1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する 2-[*(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール*またはその誘導体に、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。

(2) 抗潰瘍作用を有する 2-[*(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール*またはその誘導体に、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗潰瘍剤として有用な 2-[*(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール*またはその誘導体(以下、*ベンツイミダゾール系化合物*と略称することもある。)にマグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に関する。

従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は  $(H^+ + K^+) - ATPase$  阻害作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性潰瘍の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等のヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃粘膜防御作用も併有しているため次世代の強力な消化性潰瘍治療剤として注目をあびている。

抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135881号公報、特開昭58-192880号公報、特開昭59-181277号公報などに記載された化合物が知られている。

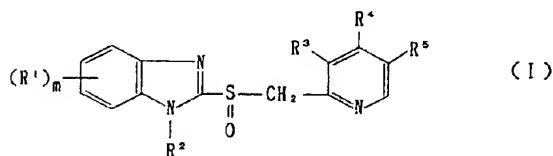
しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、

また、水溶液又は懸濁液では、pHが低いほど不安定である。一方、製剤すなわち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤での安定性は化合物単独以上に製剤处方中の他成分との相互作用が強いため、不安定になり、製造時および経日的に含量低下、着色変化が著しい。安定性に悪影響を及ぼす製剤成分としては、たとえば微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン(P V P)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリエチレングリコール6000、ブルロニックF68(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合物)等が挙げられる。更にこれらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、たとえばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、オイドラギッド(メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)等の腸溶性基剤との配合性も悪く、含量低下および着色変化を生じる。しかしながら経口用製剤を製造する場合には、これらの成分の一種あ

ウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物および

(2)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、前記の各公開公報等に記載された化合物であって、次の一般式(I)で示される。



[式中、R¹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアリル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリ

あるいは二種以上の配合が必須であるにもかかわらず前記した如く安定性に悪影響を及ぼすため、製剤化に困難をきたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、ベンツイミダゾール系化合物をリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニウムなどの塩にしたもの用いた。(特開昭59-167587号公報)

#### 発明が解決しようとする問題点

しかし、前記の方法によると、ベンツイミダゾール系化合物を安定化するために、あらかじめ前記した塩にするという工程が必要であった。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、この様な事情に鑑み、ベンツイミダゾール系化合物含有製剤の安定化について検討した結果、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、

(1)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ

フルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを、R¹は水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキカルボニルメチル、アルキルスルホニルを、R²およびR³は同一または異って水素、アルキル、アルコキシまたはアルコキシアルコキシを、R⁴は水素、アルキル、フッ素化されていてもよいアルコキシまたはアルコキシアルコキシを、nは0ないし1の整数をそれぞれ示す。)

一般式(I)の化合物は前記公開公報に記載された方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式(I)における公知化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

上記式中、R¹で示されるアルキルとしては、炭素数1ないし7のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、

カルボアルコキシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルバモイルアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし7のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルオキシのアシルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリールオキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし6のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし6のものがあげられる。

また、R<sup>2</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルバモイルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

たはメチルで、R<sup>1</sup>が炭素数3ないし8のアルコキシで、R<sup>5</sup>が水素でかつmが1である化合物および③R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が炭素数1ないし8のアルコキシで、R<sup>4</sup>が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、R<sup>5</sup>が水素でかつmが1である化合物は新規の化合物である。

上記新規化合物である置換基についてくわしく説明する。

R<sup>2</sup>で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が好ましく、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

R<sup>4</sup>で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が挙げられ、

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし8のものが、アルコキシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

またR<sup>4</sup>で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

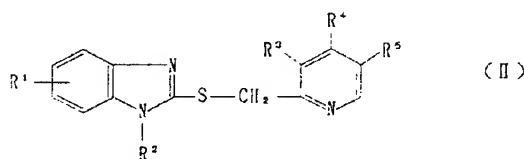
上記式(I)で表わされる化合物のうち、①R<sup>1</sup>が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が同一または異なって水素またはメチルで、R<sup>4</sup>がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシでかつmが1である化合物、②R<sup>1</sup>が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R<sup>2</sup>が水素で、R<sup>3</sup>が水素ま

その好みい例としては上記のR<sup>3</sup>と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基としては、例として2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロプロトキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロペントキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好みい。

R<sup>1</sup>の位置としては、4位および5位が挙げられ、そのうち5位が好みい。

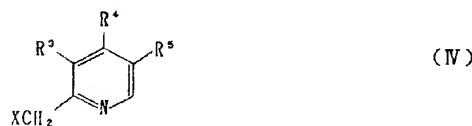
次に上記の新規化合物[以下式(I')と称する]の製造法について述べる。

該化合物は一般式



[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は氷冷下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、氷冷下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間で



[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は前記と同意義を有し、Xはハロゲン原子を示す。]で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

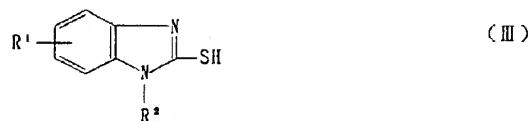
本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(I')は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により薬理学的に許容され得る塩にしてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、沃素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(II)は、一般式



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義を有する。]で表わされる原料化合物と一般式

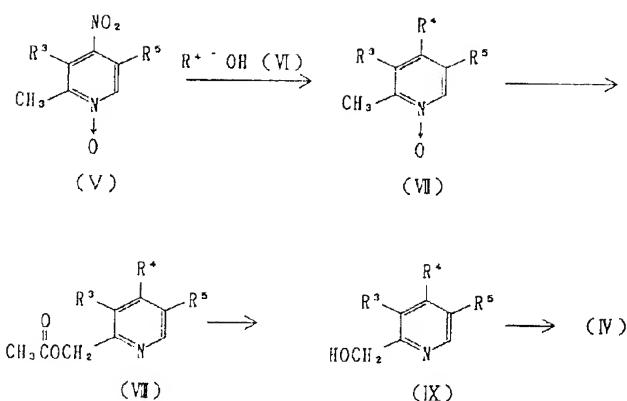
用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約20℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし24時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。

化合物(IV)のうち、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>が同一または異って水素またはメチルで、R<sup>1</sup>がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシまたは炭素数3ないし8のアルコキシである化合物は次のようにして製造できる。

(以下余白)

## 製法 1)



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同意義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体R<sup>4</sup>·OH(VI)[式中、R<sup>4</sup>はフッ素化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし8のアルキルを示す。]を反応させることにより、一般式(VII)[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同意義を表わす]のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は氷冷下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られた化合物(VII)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより一般式(VII)で示される2-アセトキシメチルビリジン誘導体[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同意義を表わす。]が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(VII)をアルカリ加水分解することにより一般式(IX)で示される2-ヒドロキシメチルビリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、t-ブトキシカリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコラートや炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、カリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパンール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール、2,2,3,3-テトラフロロプロパノール、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,4,4-ヘプタフロロブタノール、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロベンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、R<sup>4</sup>·OHそのもののほか、テ

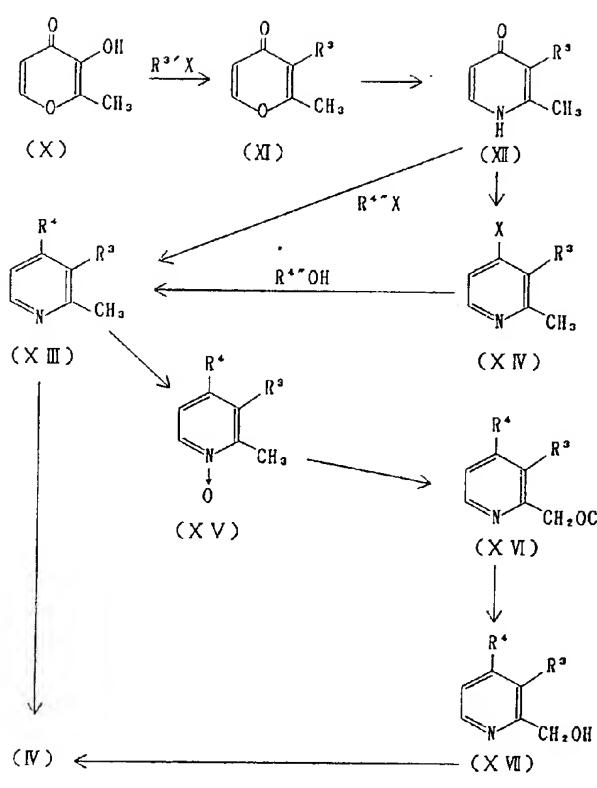
ンペタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(IX)を塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより一般式(IV)で示される2-ハロゲノメチルビリジン誘導体[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同意義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす。]を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

製造した化合物(IV)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素酸塩であるが、これは通常直ちに化合物(IV)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(IV)のうち、R<sup>3</sup>が炭素数1ないし8の低級アルコキシ、R<sup>4</sup>がフッ素化されていてもよいアルコキシ、R<sup>5</sup>が水素である化合物は次のようにして製造することができる。

## 製法 2)

マルトール(X)に $R^{3''}X$ で表わされるハロゲン

(XIII)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、化合物(XI)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルと同様のものに加えて、たとえば 2,2,2-トリフルオロエチルヨーダイド、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルヨーダイド、2,2,3,3-テトラフルオロプロピルヨーダイド、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエチルヨーダイド、2,2,3,3,4,4,4-ヘptaフルオロブチルヨーダイド、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロベンチルヨーダイド等が挙げられ、使用量は約1~10当量である。また脱酸剤としては、酸化銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が、溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等が挙げられ、反応条件は通常室温が用いられる。

化合物(XIV)の製造の際に用いられるハロゲン化剤としては、オキシ塩化リソ、五塩化リソ、三臭化リソ等が挙げられ、使用量は当量~大過剰が用いられ、反応温度は約50~150℃程度である。化合物(XIV)から化合物(XIII)への反応に用いら

化アルキルを酸化銀等の存在下に反応させると、化合物(XI)が得られ、(XI)をアンモニア水と反応させることによりピリドン誘導体(XII)が製造出来る。化合物(XII)は直接ハロゲン化アルキルによりアルキル化することにより、あるいはオキシ塩化リソのようなハロゲン化剤によりハロゲン誘導体(XIV)にし、次いで塩基の存在下に $R^{4''}OH$ で表わされる低級アルコールを反応させることにより化合物(XIII)に誘導される。次に化合物(XIII)をN-ブロムコハク酸イミドや塩素等により直接ハロゲン化して化合物(XIV)にするか、m-クロロ過安息香酸のような酸化剤で化合物(XV)とし、無水酢酸と反応させて化合物(XVI)とし、次いで加水分解することにより化合物(XVII)を製造し、これを塩化チオニルのようなハロゲン化剤により化合物(XIV)に導くこともできる。

化合物(XI)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ベンチル、ヨウ化ヘキシル等が、化合物

れるアルコールとしては、メタノール、エタノールおよび製法1で用いられるアルコール誘導体と同様のものが挙げられ、使用量は当量~大過剰であり、また塩基としてはそれぞれのアルコールのナトリウムあるいはカリウムアルコートやカリウムt-ブロトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。反応温度は室温~用いたアルコールの沸点までの適宜の温度が選ばれる。

化合物(XIII)を直接N-ブロモコハク酸で臭素化する場合には、光照射下に反応を行うのが好ましく、溶媒としては四塩化炭素、クロロホルム、テトラクロロエタン等が用いられる。

化合物(XIII)から化合物(XV)の反応に用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸、過酸化水素等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、酢酸あるいは水等が

あげられ、単独または混合して用いることが出来る。該酸化剤の使用量は、化合物(X III)に対してほぼ当量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は氷冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(X V)より化合物(X VI)の製造は、化合物(X V)を無水酢酸单独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120°C)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(X VI)をアルカリ加水分解することにより化合物(X VII)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60°C、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン、四塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は氷冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適当な条件が選ばれる。

前記の新規なベンツイミダゾール系化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミニン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト [ $Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$ ]、水酸化アルミナ・マグネシウム [ $2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O$ ]などがある。また該カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

0.1ないし2時間である。

化合物(X VII)より化合物(V)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メタヌスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドや、ジフェニルフォスフォリルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(X VII)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80°Cであり、反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物の場合には、化合物(X VII)に対し塩化物の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

えば沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1%水溶液あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH 7以上)を示すものであればよい。

該マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1種あるいは2種以上の組み合せでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対して約0.3ないし2.0重量部、好ましくは約0.6ないし7重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、例えば賦形剤(例えば、乳糖、コーンスター、軽質無水ケイ酸、微結晶セルロース、白糖など)、結合剤(例えば $\alpha$ -化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど)、

界面活性剤(例えばツイーン80(花王アトラス社製),ブルロニックF68(旭電化工業社製,ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合物など),抗酸化剤(例えばレシスティン,亜硫酸ナトリウム,アスコルビン酸ナトリウムなど),滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム,タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のベンツイミダゾール系化合物,マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンツイミダゾール系化合物に添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に接触する方法であればよい。

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて打錠して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンパレル(白糖7.5%(W/W)およびコーン・スター $\text{チ} 2.5\% (W/W)$ を含む)に、水または、白糖,ヒドロキシプロビルセルロース,ヒドロキシプロビルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約0.5~7.0%(W/V))を噴霧しながら、ベンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖,コーンスター $\text{チ}$ ,結晶セルロース,ヒドロキシプロビルセルロース,メチルセルロース,ヒドロキシプロビルセルロース,ポリビニルピロリドン等)を含有してなる粉状散剤をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充填すればよい。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても、外観変化は少なく含量の低下もほとんどない

該混合物を自体公知の手段に従い、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した剤形に製剤化することができる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロビルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ)、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第10改正、日本薬局方の製剤総則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、錠剤の場合は、ベンツイミダ

優れた安定性を示す。

このようにして得られる本発明の医薬組成物は優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

本発明の医薬組成物を哺乳動物の消化器潰瘍の治療に用いる場合には前記の如く薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、カプセル剤、錠剤、顆粒剤などの剤型にして経口的に投与することができる。その投与量は、ベンツイミダゾール系化合物として約0.01mg~30mg/kg/日、好ましくは約0.1mg~3mg/kg/日量である。

#### 実施例

以下に参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

参考例1

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン-1-オキシド(2.0g),メチルエチルケトン(30mL),2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール(3.05mL),無水炭酸カリウム(3.29g),ヘキサメチルリン酸トリアミド(2.07g)の混合物を70~80°Cで4.5日間加熱攪拌したのち、不溶物をろ去し、濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ピリジン-1-オキシドの無色針状晶2.4gが得られた。融点148~149°C

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より化合物(VII)を製造した。

N-水酸化ナトリウムの水(20mL)溶液を加え、室温で2時間かきませた。濃縮後水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出し、イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ピリジンの褐色油状物1.6gが得られた。

NMRスペクトル(CDCls)δ: 2.07(3H,s), 4.28(1H,brs), 4.49(2H,t,J=12Hz), 4.67(2H,s), 6.69(1H,d,J=5Hz), 8.34(1H,d,J=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(VII)より化合物(IX)を製造した。

化合物(IX)

R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	融点(°C)
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	93.5~94.0
注1)	H	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状

注1) NMRスペクトル(CDCls)δ: 1.0(3H, t, J=7Hz), 1.81(2H, m), 2.50(3H, s), 3.93(2H, t, J=7Hz), 6.50-6.80(2H, m), 8.10(1H, d, J=7Hz)

化合物(VII)			
R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	融点(°C)
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	131.0~131.5
注1)	H	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注2)	CH <sub>3</sub>	H OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状
注1)	NMRスペクトル(CDCls)δ: 1.01(3H, t, J=7.5Hz), 1.81(2H, m), 2.50(3H, s), 3.93(2H, t, J=7Hz), 6.50-6.80(2H, m), 8.10(1H, d, J=7Hz)		
注2)	NMRスペクトル(CDCls)δ: 1.07(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-2.02(2H, m), 2.21(3H, s), 2.52(3H, s), 3.99(2H, t, J=6Hz), 6.68(1H, d, J=6Hz), 8.15(1H, d, J=6Hz)		

## 参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ピリジン-1-オキシド(2.5g),無水酢酸(8mL)の溶液に濃硫酸(2滴)を加え、110°Cで2時間かきませたのち、濃縮した。残留物をメタノール(30mL)に溶かし、2

=7.5Hz), 1.79(2H,m), 3.92(2H, t, J=6Hz), 4.51-4.90(1H, br), 4.68(2H, s), 6.68(1H, dd, J=2 and 6Hz), 6.80(1H, d, J=2Hz), 8.28(1H, d, J=6Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCls)δ: 1.03(3H, t, J=7.5Hz), 1.82(2H, m), 2.02(3H, s), 3.95(2H, t, J=6Hz), 4.62(2H, s), 5.20(brd, s), 6.68(1H, d, J=6Hz), 8.25(1H, d, J=6Hz)

## 参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ピリジン(350mg)のクロロホルム溶液(10mL)に塩化チオニル(0.2mL)を加え、30分間加熱還流したのち濃縮し、残留物をメタノール(5mL)にとかし、2-メルカプトベンツイミダゾール(200mg), 28%ナトリウムメトキシド溶液(1mL), メタノール(6mL)に加え、30分間加熱還流した。メタノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステルで抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗滌後、硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル]メチルチオ]ベンツイミダゾール・1/2水和物の無色板状晶370mgが得られた。融点145~146°C。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応させ、化合物(Ⅱ)を製造した。

化合物(Ⅱ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	融点(°C)
H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	149~150
H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84~86

注) H H CH<sub>3</sub> H OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 油状

注) NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.98(3H, t, J=7.5Hz), 1.54-1.92(2H, m), 2.15(3H, s), 3.80(2H, t, J=6Hz), 4.43(2H, s), 6.55(1H, d, J=6Hz), 7.09(2H, m), 7.50(2H, m), 8.21(1H, d, J=6Hz)

化合物(Ⅰ)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	融点(°C)
⑧ H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	178~182(decomp.)
⑨ H	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	123~125(decomp.)
⑩ H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81~83

## 実施例1

下記の組成のうち化合物①、水酸化マグネシウム、L-システイン、コーンスター、チおよび乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳鉢で粉碎し、丸篩(16メッシュ)を通過させたのち残量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリーオー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり250mgの錠剤を製造した。

## 1錠中の組成

化合物①	50 mg
水酸化マグネシウム	30 mg

## 参考例4

2-[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル]メチルチオ]ベンツイミダゾール(2.2g)のクロロホルム(20mL)溶液に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(1.3g)のクロロホルム(15mL)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソブロピルエーテルより再結晶すると、2-[3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル]メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール(以下、化合物⑪と称することもある。)の微黄色プリズム晶1.78gが得られた。融点161~163°C(分解)

以下同様の方法で化合物(Ⅱ)より化合物(Ⅰ)(以下、それぞれ化合物⑫、化合物⑬、化合物⑭と称することもある)を製造した。

L-システイン	20 mg
コーンスター	20 mg
乳糖	65.2mg
微結晶セルロース	60 mg
軽質無水ケイ酸	1.8mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
計	250.0mg

## 実施例2

実施例1の方法において、化合物⑪の代りにオメプラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。  
(注) 5-メトオキシ-2-[(1-メトオキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール

## 実施例3

下記の組成のうち化合物⑫、沈降炭酸カルシウム、コーンスター、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え練合をおこなったのち40°C、16時間真空乾燥し、乳鉢で粉碎し、16メッシュの篩を通して顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータ

リーア式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を製造した。

## 1錠中の組成

化合物⑧	30 mg
沈降炭酸カルシウム	50 mg
コーンスター <sup>チ</sup>	40 mg
乳糖	73.4 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
水	(0.05ml)
計	200.0 mg

## 実施例4

実施例3の方法において、化合物⑧の代りにチモブラゾール<sup>(注)</sup>を用いて錠剤を製造した。

(注)[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール

## 実施例5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mmφ)で造粒し、ただちにマルメライザ

ング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。このもの260mgをカプセル充填機(パークデービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

## 腸溶性コーティング液組成

オイドラギットL-30D	138mg(固型成分41.4mg)
タルク	4.1 mg
ポリエチレングリコール6000	12.4mg
ツイーン 80	2.1mg
水	276 μl

## 腸溶性顆粒の組成

実施例5の顆粒	200mg
腸溶性皮膜	60mg

## カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	260mg
1号硬カプセル	76mg
計	336mg

## 実施例8

-(富士パウダル社製、1000rpm)で球型顆粒としたのち40℃、16時間真空乾燥し、丸筒で篩過し12~42メッシュの顆粒を得た。

## 顆粒200mg中の組成

化合物⑧	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスター <sup>チ</sup>	80 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
ブルロニックF 6 8	4 mg
乳糖	25 mg
水	(0.1ml)
計	200 mg

## 実施例6

実施例5の方法において、化合物⑧の代わりに化合物⑨を用いて顆粒を製造した。

## 実施例7

実施例3で得た顆粒に下記組成の腸溶性コーティ

下記組成のうち化合物⑧、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスター<sup>チ</sup>および結晶セルロースをよく混合し、散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社製、CF-360)にノンバレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(1%(W/V))を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸筒で篩過し12~32メッシュの顆粒を得た。

## 顆粒 190 mg中の組成

ノンバレル	7.5 mg
化合物⑧	1.5 mg
炭酸マグネシウム	1.5 mg
白糖	2.9 mg
コーンスター <sup>チ</sup>	2.7 mg
結晶セルロース	2.7 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
水	(0.05ml)
計	190 mg

## 実施例9

実施例 8 で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度 50°C, 頭粒温度 40°C の条件でコーティングし頭溶性顆粒を得た。該頭粒 240 mg をカプセル充填機(パークデービス社製)で 2 号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

## 腸溶性コーティング液組成

オイドラギット L-30D	104.7 mg
(固型成分 31.4 mg)	
タルク	9.6 mg
ポリエチレングリコール 6000	3.2 mg
ツィーン 80	1.6 mg
酸化チタン	4.2 mg
水	(220 μl)

## 腸溶性顆粒の組成

実施例 8 の顆粒	190 mg
腸溶性皮膜	50 mg
計	240 mg

## カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	240 mg
2号硬カプセル	65 mg
計	305 mg

## 実験例 1

実施例 5 の方法に準じ顆粒を製造し 50°C, 75% RH 1 週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記添付物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

第 1 表

添加物質		50°C, 75% RH, 1 週間 外観変化
本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	酸化マグネシウム	-
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	-
	合成ヒドロタルサイト	-
	水酸化アルミニウム・マグネシウム	-
	ケイ酸マグネシウム	-
	沈降炭酸カルシウム	-
	水酸化マグネシウム	-
対照	炭酸ナトリウム	+ (黄色変化)
	炭酸カリウム	+ ("")
	炭酸水素ナトリウム	+ ("")
	塩化マグネシウム	++ (紫色変化)
	硫酸マグネシウム	++ ("")
	塩化カルシウム	++ ("")
	ケイ酸アルミニウム	+ ("")
	無添加(乳糖)	++ ("")

- : 外観変化なし

+ : " あり

++ : " はげしい

以上の結果、本発明の添加物をえたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

## 実験例 2

実施例 5 の方法に準じ、化合物⑧を化合物①, 化合物⑨, 化合物⑩ オメプラゾール, チモプラゾールにえた顆粒を製造し、50°C, 75% RH, 1 週間後の外観変化を観察した。また对照として重質炭酸マグネシウムを乳糖にえたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

化合物	添加物質		50°C, 75% RH, 1週間, 外観変化	
化合物①	本発明	重質炭酸マグネシウム	-	
	対照	乳糖	++	
オメプラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-	
	対照	乳糖	++	
チモプラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-	
	対照	乳糖	++	
化合物③	本発明	重質炭酸マグネシウム	-	
	対照	乳糖	++	
化合物④	本発明	重質炭酸マグネシウム	-	
	対照	乳糖	++	

- : 外観変化なし

++ : グラムはげしい

以上の結果、化合物①、オメプラゾール、チモプラゾール、化合物③、化合物④のいずれも本発明組成物は安定であった。

## 実験例3

実施例3および5において塩基性のMg無機塩あるいはCa無機塩を種々変えたものまたは対照として乳糖に変えたもの、さらには実施例④の各製剤を製造し50°C, 75% RH, 1週間および10°C, 6ヶ月保存後の外観変化および含量(残存率)を測定した

(以下余白)

第2表

		添加物質	Initial 外観 含量	50°C, 75 % RH, 1週	40°C 6ヶ月
実施 例3 に た 準 錠 剤	本 発 明	重質炭酸マグネシウム	白色 100%	変化なし 98.0	変化なし 99.5
	沈降炭酸カルシウム	白色 100%	変化なし 97.4	変化なし 96.5	
	ケイ酸マグネシウム	白色 100%	変化なし 94.5	変化なし 95.0	
	対 照	無添加(乳糖)	淡紫色 100%	濃紫色 73.5	濃紫色 82.1
実施 例5 に た 準 錠 剤	本 発 明	重質炭酸マグネシウム	白色 100%	変化なし 98.2	変化なし 99.1
	沈降炭酸カルシウム	白色 100%	変化なし 97.2	変化なし 98.6	
	酸化マグネシウム	白色 100%	変化なし 99.4	変化なし 99.0	
	対 照	無添加(乳糖)	淡紫色 100%	濃紫色 84.2	濃紫色 89.4
実 施 例 7 ル の 剤	本 発 明	重質炭酸マグネシウム	白色 100%	変化なし 98.4	変化なし 99.1

本発明において、ベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することにより物理的に安定な医薬組成物を得ることができる。

代理人 弁理士 岩田



以上の結果、本発明組成物は外観変化もなく、

含量も安定であることが明らかとなった。

発明の効果

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-283964

⑤Int.Cl. <sup>4</sup> C 07 D 235/28 // A 61 K 31/415 47/00	識別記号 A C L 3 0 2	厅内整理番号 7166-4C 7330-4C	⑩公開 昭和62年(1987)12月9日 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)
---	------------------------	------------------------------	---

④発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体組成物

②特願 昭61-128988

②出願 昭61(1986)6月2日

⑦発明者 山坂 平之 煙 牛久市牛久町1271-144

⑦発明者 内山 博康 越谷市北越谷3-5-15

⑦発明者 外田 裕孝 茨城県新治郡桜村竹園1-6-901-203

⑦発明者 坂元 嘉臣 小山市大字神鳥谷1106-1-103

⑦発明者 仲見川 由己 茨城県真壁郡関城町大字関本下1476-1

⑦発明者 吉岡 満子 埼玉県北葛飾郡吉川町平沼1372

⑦発明者 守賀 輝正 三郷市彦成4-4-14-712

①出願人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

④代理人 弁理士 柳川 泰男

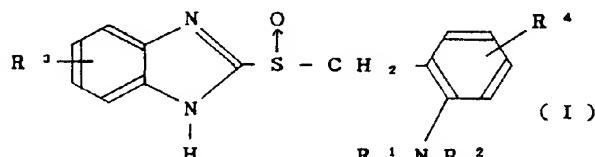
## 明細書

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体組成物

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが共回して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質

とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物。

2. 塩基性物質が、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

3. 塩基性物質が、水酸化アルミニナマグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウムのいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

4. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10重量%以上含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

5. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10~200重量%の範囲の量にて含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

6. 組成物中のベンズイミダゾール誘導体が粒

子状をなし、かつその平均粒径が10ミクロン以下であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

7. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>1</sup>が炭素原子数1~8のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

8. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>2</sup>が低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

9. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>3</sup>が水素原子もしくは低級アルコキシ基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

10. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>4</sup>が水素原子もしくは低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

が優れた胃酸分泌抑制作用を示すことから、抗潰瘍剤として有効であることを見い出した。この化合物、合成法および用途に関しては、既に特許出願がなされている（特開昭61-60660号公報、特願昭60-61194号、同60-61195号出願）。

本発明者らは、さらに鋭意研究を進めた結果、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体が胃酸分泌抑制作用のみならず、優れた細胞保護作用を有し、このため胃腸の細胞保護剤としても有用であることを見出している。この胃腸の細胞保護剤の発明については既に特許出願がなされている（特願昭60-178951号）。

またさらに、本発明者らは、上記ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする薬剤の実用化を検討する段階において、該ベンズイミダゾール誘導体は保存安定性が充分でないことを見い出し、この保存安定性の向上を目的として検討した。その結果、上記ベンズイミダゾール誘導体を微細化することにより保存安定性が向上することを見い出

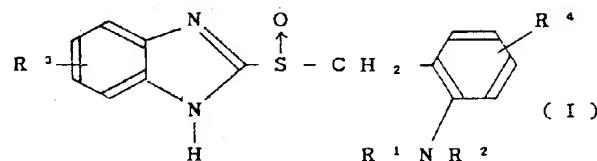
### 3. 発明の詳細な説明

#### 【発明の分野】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物に関するものである。

#### 【発明の背景】

本発明者等は先に下記一般式(I)：



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基又はアミノ基を示す)

で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体

している。この発明については既に特許出願がなされている（特願昭61-38286号）。

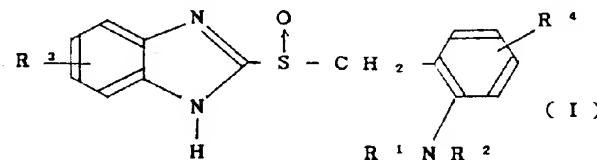
#### 【発明の目的】

本発明の目的は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、保存安定性が向上したベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

#### 【発明の構成】

本発明は、次の一般式(I)：



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R<sup>3</sup>及

びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の中性物質とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物にある。

本発明の一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は前述のように既に公知であり、たとえば前記公開公報に記載されている製造法により得ることができる。

一般式(I)で表わされる代表化合物としては、たとえば下記の化合物があげられる。

化合物1：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物2：2-(2-ジエチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物3：2-(2-アミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物11：5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物12：2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物13：2-(2-ジメチルアミノ-5-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物14：2-(2-ピペリジノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物15：2-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

化合物16：2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

本発明において用いるベンズイミダゾール誘導体は、前記一般式(I)におけるR<sup>1</sup>が、炭素原子数1~8のアルキル基のものであることが望ま

化合物4：2-(2-メチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物5：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシベンズイミダゾール

化合物6：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-4-メチルベンズイミダゾール

化合物7：2-(2-ジメチルアミノ-6-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物8：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシカルボニルベンズイミダゾール

化合物9：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メチルベンズイミダゾール

化合物10：5-クロロ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

しい。R<sup>2</sup>は、低級アルキル基であることが望ましい。R<sup>3</sup>は水素原子もしくは低級アルコキシ基であることが望ましく、そしてR<sup>4</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基であることが望ましい。なお、低級アルキル基および低級アルコキシ基としては炭素数1~6のアルキル基およびアルコキシ基を挙げができる。

本発明の安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物は、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上(好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは10~200重量%以下)の中性物質を含むことを特徴とする。ここで中性物質とは、水に溶解もしくは懸濁した状態でpH7より上、好ましくは8以上、を示す物質である。

上記の中性物質としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩が好ましい。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアル

ミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物の例としては、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化ナトリウムの例を挙げることができる。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の無機弱酸との塩の例としては、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩；リン酸一水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどリン酸塩；水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム共沈物などの水酸化物と炭酸塩との共沈物を挙げることができる。

なお、本発明の塩基性物質は、アミド類、有機酸（例、高級脂肪酸）のアルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムの塩などの有機塩基性物質と併用してもよい。

本発明の組成物においては、一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は粒子状をなし、かつそれを

ゾール誘導体を有効成分として含有する医薬組成物は、経口あるいは非経口投与により投与する。経口投与剤の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、および顆粒剤があげられる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。賦形剤としては、ブドウ糖、白糖、乳糖、微結晶セルロースなどが、崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、滑沢剤としてはタルク、硬化油などが、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。なお、上記の各添加剤の用途の分類は便宜的なものであり、各添加剤の作用を限定するものではない。

投与量は、通常成人において、有効成分量換算で500mg以下、好ましくは1日約100μg～300μgであるが、年令、症状等により増減することができる。

次に実施例と比較例とを挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。各例で用いた2-(2-ジメ

の平均粒径が10ミクロン以下であるような微粒子状にて存在することが本発明の主目的であるベンズイミダゾール誘導体の保存安定性の向上を更に助長するために望ましい。

ベンズイミダゾール誘導体の微粒子化は、たとえば、パンミル、アトリションミル、スクリュークラッシャー、リングローラーミル、ボールミルなどのメカニカルマイクロナイザー、ジェットミル、ジェットバルベライザー、ミクロナイザー、リザクショナイザー噴射式粉碎機、エアーミルなどの流体エネルギーマイクロナイザーなどの公知の微粒子状粉体製造装置を利用して行なうことができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体組成物は抗潰瘍剤および細胞保護剤のいずれの用途でも有用であり、経口投与あるいは非経口投与により、胃酸分泌の防止、過剰の胃酸分泌を作らう症状の治療、また胃酸によらない胃腸の炎症疾患の治療あるいは予防に有用である。

前記一般式(I)で表わされるベンズイミダ

チルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールは下記の方法により製造したものである。

2-メルカプトベンズイミダゾール4.73gをエタノール150mlに溶解し、2-ジメチルアミノベンジルクロライド・塩酸塩6.18gを加えて30分間室温で攪拌した。析出した結晶を濾取し、この結晶に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、ほう硝で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム-アセトニトリルより再結晶して2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾールを、無色結晶として5.39g得た。mp: 164℃。

上記の2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾール4.8gを、クロロホルム40mlとメタノール5mlの混合液に溶解し、0℃に冷却後、ムークロル過安息香酸（純度70%）3.86gを少量ずつ加えた。10分後反応混合物に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食

塩水で洗浄し、ほう硝で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣にアセトニトリルを加え、析出した結晶を濾取して、2.97 g の 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを無色結晶として得た。mp: 116 °C (分解)

## [実施例 1 ~ 8]

2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの無色結晶 1.0 kg を、ジェットミル 100 AS (富士産業翻型) を用い、5.5 kg/cm<sup>2</sup> の気流圧により 1 kg/時の導入速度で粉碎して収率 95% で、2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶 (白色結晶性粉末、分解点: 121 ~ 127 °C、平均粒径: 2 μm)を得た。

上記の 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶に第 1 表記載の堺基性物質を 1:1 (重量比) にて添加配合して得た組成物を、50 °C、75% RH の条

堺基性物質を第 2 表記載の中性もしくは酸性物質に変えた以外は実施例 1 と同様にして 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第 2 表に示す。

第 1 表

	添加物質	残存量 (%)
実施例 1	水酸化アルミニウム	88.1
	マグネシウム	
実施例 2	炭酸ナトリウム	94.7
実施例 3	リン酸水素カルシウム	95.8
実施例 4	水酸化アルミニウム	80.8
実施例 5	メタケイ酸アルミニウム	51.1
	マグネシウム	
実施例 6	無水リン酸カルシウム	97.4
実施例 7	炭酸マグネシウム	78.9
実施例 8	炭酸水素ナトリウム	81.2

件にて 16 日間保存したのち、その組成物中に残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの量を測定することにより、保存安定性を評価した。

なお、残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は、試料 (保存後の組成物) を約 900 mg 採取し、秤量したのち、これにメタノールを加えて振とう抽出しながら正確に 100 mL とし、次いでこの抽出液をメタノールで 100 倍に希釈し、その希釈液の 20 mL を用いて HPLC 法に従って定量して行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第 1 表に示す。

## [比較例 1]

堺基性物質の添加を省略した以外は実施例 1 と同様にして 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第 2 表に示す。

## [比較例 2 ~ 9]

第 2 表

	添加物質	残存量 (%)
比較例 1	---	1.7
比較例 2	硫酸カルシウム	4.1
比較例 3	乳糖	0.8
比較例 4	D-マンニット	0.9
比較例 5	微結晶セルロース	10.5
比較例 6	コーンスター	3.0
比較例 7	ポリエチレングリコール	1.0
比較例 8	メチルセルロース	1.4
比較例 9	コハク酸	0.0

## [実施例 9 ~ 11]

堺基性物質として第 3 表記載の物質を用い、保存安定性試験の保存期間を 30 日に変えた以外は実施例 1 と同様にして 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの長期保存安定性を評価した。

上記の長期保存安定性の試験結果を第3表に示す。

第3表

	添加物質	残存量(%)
実施例9	水酸化アルミナ	51.6
	マグネシウム	
実施例10	水酸化アルミニウム	37.3
実施例11	炭酸マグネシウム	55.0

[実施例12-13、比較例10-11]

実施例1で得た2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶を用いて第4表に記載の組成物を製造した。なお、第4表中の配合量は重量部を表わす。

第4表

	実施例		比較例
	12	13	10
ベンズイミダ	3.0	3.0	3.0
ゾール誘導体			
乳糖	4.7	3.7	5.7
コーンスターク	1.0	1.0	1.0
水酸化アルミナ	1.0	2.0	-
マグネシウム			
ヒドロキシプロ	3	3	3
ビルセルロース			

第4表の組成物を、50°C、75%RHの条件下で保存して、ベンズイミダゾール誘導体の残存量の経時変化(5日保存、10日保存、20日保存)を調べた。なお、参照用として上記2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶単独保存における残存量

の経時変化も同様に調べた(比較例11)。

残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は実施例1に記載の方法により行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第5表に示す。

第5表

	開始時	5日	10日	20日
実施例12	100	99.6	95.2	93.4
実施例13	100	99.6	94.8	92.9
比較例10	100	99.7	95.6	66.0
比較例11	100	95.1	1.6	-

特許出願人 日本ケミファ株式会社  
代理人 弁理士 柳川泰男

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-355540

(P2000-355540A)

(43)公開日 平成12年12月26日(2000.12.26)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード*(参考)
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/44	6 1 3 4 C 0 6 3
	9/28		9/28 4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/04		31/00	6 0 1 C 4 C 0 8 6
	43/00		6 4 3 D
A 6 1 K 47/02		47/02	

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平11-110462	(71)出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	平成11年4月19日(1999.4.19)	(72)発明者	鵜飼 宏治 岐阜県岐阜市藪田南3-3-1 STEP井 上203
(31)優先権主張番号	特願平10-109288	(72)発明者	市川 正己 茨城県土浦市常名4016-129
(32)優先日	平成10年4月20日(1998.4.20)	(72)発明者	加藤 隆 茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ 203
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(72)発明者	菅谷 幸子 茨城県つくば市松代3-305-302
(31)優先権主張番号	特願平11-105797		
(32)優先日	平成11年4月13日(1999.4.13)		
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物

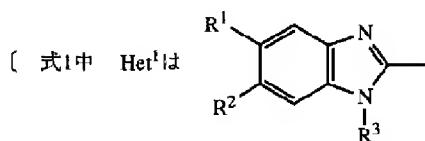
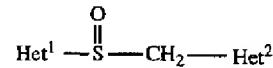
(57)【要約】

【目的】ベンズイミダゾール系化合物の化学的に安定な  
製剤を提供する。

【構成】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ  
金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリ  
ウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレ  
ートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロ  
キシプロビルセルロース及びクロスポビドンから選ばれ  
る1種以上の物質を配合してなる組成物。

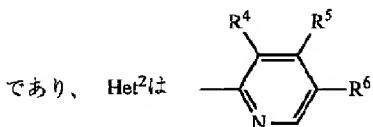
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ア



ルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロビルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物。

## 【化1】



であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R<sup>3</sup>は水素及びナトリウムから選択され、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。]

## (式1)

【請求項2】ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール又はそのアルカリ金属塩である請求項1記載の組成物。

【請求項3】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロビルセルロース及び/又はクロスボビドンとの配合比率がベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01～20重量部である請求項1記載の組成物。

【請求項4】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロビルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤。

【請求項5】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロビルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤。

【請求項6】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアス

パラギン酸塩、ヒドロキシプロビルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項7】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物

【請求項8】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物

【請求項9】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤

【請求項10】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤

【請求項11】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項12】クロスボビドンを配合した請求項8記載の組成物又は請求項9～11記載の核に、抗酸化剤を配合させてなる安定な組成物又は製剤

【請求項13】水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項14】水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中

で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩を含有する内服用固形製剤に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び／又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含

む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。

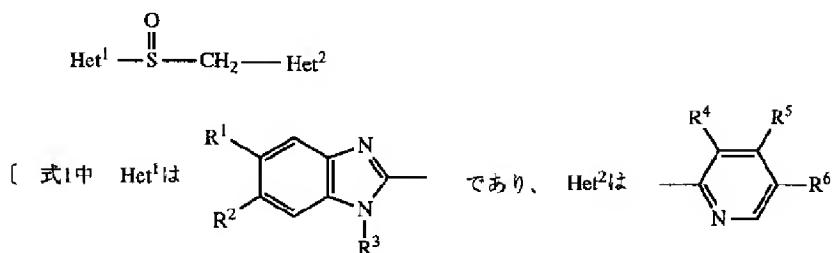
##### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記技術によっても製剤における安定性は充分ではなく、更なる改善が求められている。すなわち本発明は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する内服用固形製剤のより一層の安定化を目的とするものである。

##### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記に示す構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物である。

##### 【化2】



であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R<sup>3</sup>は水素及びナトリウムから選択され、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。〕

#### (式1)

【0005】さらに、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。また、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明は、また、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリ

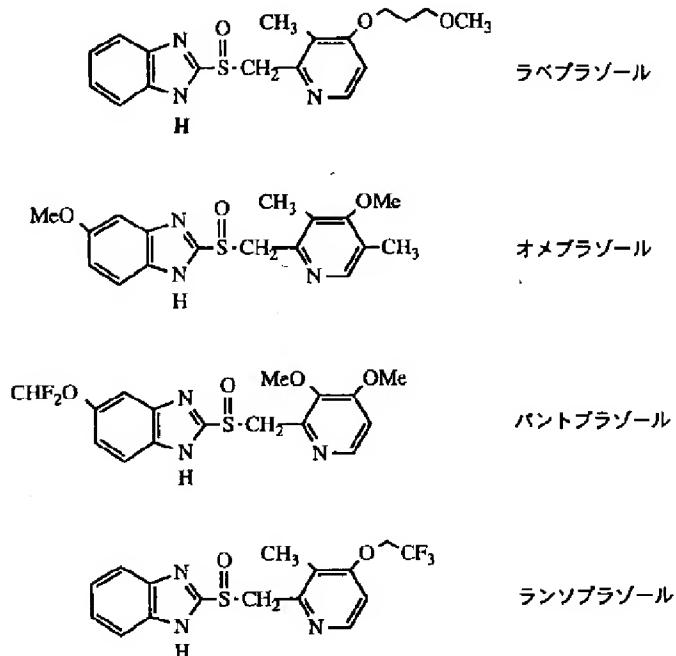
ウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。

【0006】防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物にも有用である。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。また、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

【0007】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラン

ソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式3に示す。

## 【化3】



## (式3)

以下、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

【0008】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に開示される方法により製造することができる。

【0009】本発明における炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びヒドロキシプロピルセルロースは日本薬局方収載品であり、市販のものを容易に入手できる。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは日本薬局方外医薬品規格に収載されており、容易に入手可能である。また、クロスボビドンは医薬品添加物規格に収載されている物質であり、粒径の異なる種々のグレードの市販品を容易に入手可能であるが、必要に応じてハンマーミル等の粉碎装置を用いて粒径を調整できる。本発明におけるベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質との配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01~20重量部であり、好ましくは0.01~10重量部である。本発明においては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸

化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンを単独で用いることもできるし、またこれらを2種以上組み合わせて用いることもできる。これらのうち、ベンズイミダゾール系化合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合することが効果的であり、ベンズイミダゾール系化合物に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合すると更に効果的である。この物質の組み合わせにおいて、配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.01~20重量部であるが、望ましくは、クロスボビドンが0.5~5重量部、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムが0.01~2重量部である。

【0010】ベンズイミダゾール系化合物は、加温・加湿保存条件下における分解時には、特に色の着色変化が大きく認められる。本発明における上記の種々の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤は、含量安定性の向上だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有している。

【0011】本発明に係るベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシ

ロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としてはクロスボビドンを用いることが望ましい。また、一般に崩壊剤として用いられるクロスボビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化した粒径の小さいクロスボビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（通常は10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化したクロスボビドンの平均粒径は、数 $\mu\text{m}$ ～ $50\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ ～ $50\mu\text{m}$ がさらに望ましい。したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスボビドンは、平均粒径が数 $\mu\text{m}$ ～ $50\mu\text{m}$ 、好ましくは $4\mu\text{m}$ ～ $50\mu\text{m}$ の粒径の小さい微粉クロスボビドンを使用することが好ましい。もちろん、微粉クロスボビドンと通常のクロスボビドンを併用してもよい。また、クロスボビドン中には、製造メーカーやロットにより異なるものの、不純物として極微量の過酸化物を含有していることが多い。ベンズイミダゾール系化合物は酸化されやすい性質を有する為、クロスボビドンとの配合時には、抗酸化剤を含有させてもよい。抗酸化剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンE類、ロンガリット、チオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アセチルシスティンなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0012】また本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。また、本発明は、精製白糖、白糖・デンプン混合物若しくは結晶セルロース等から成る球状顆粒をシード顆粒として、ベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を層積又はコーティングしてなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤も含むものである。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤

とする必要があるのである。

【0013】さらに本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接觸は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない物質である。不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

【0014】本発明は、また、上記の腸溶性皮膜を被覆した製剤に、防湿性皮膜を被覆してもよい。防湿性皮膜とは、水蒸気の通過を抑制する皮膜のことであり、機能的には、皮膜自体が水蒸気の透過性を抑制する皮膜や皮膜中に水蒸気を捕獲して内部への水蒸気の流入を抑制する皮膜等が挙げられる。防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物への水分の侵入を防御して安定性を向上させると共に、微粉碎化したクロスボビドンの吸湿時の膨潤に由来する錠剤のひび割れや変形を防止する機能を有している。防湿性皮膜は、水溶性皮膜でも水不溶性皮膜でも良く、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、HA三共（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸、フマル酸の混合物）、ポリビニルアルコールなどから成る皮膜や、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体を1種以上配合してなる皮膜、及び/又は白糖を主成分とする糖衣皮膜などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0015】防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、同様の化学的性質を有する薬物を含有する製剤にも有用である。即ち、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接觸時にも分解促進が認められる薬物を含有する製剤において、効果が顕著に認められる。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤であ

る。また、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の間に、中間皮膜を被覆してもよい。

【0016】本発明においては、式1で表されるベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールである場合に、特に優れた効果を示す。即ち、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。また、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。クロスボビドンは、前述のように、平均粒径を数 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ に微粉碎したものを使用することが好ましい。また、抗酸化剤は、前述のようにクロスボビドン中に含まれる極微量の過酸化物の影響を防止する為に添加してもよい。したがって、ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物中に、抗酸化剤を配合してもよい。

【0017】本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。さらに、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

【0018】本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合し、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。また、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭

酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を高密度に配合したベンズイミダゾール含有顆粒とベンズイミダゾール系化合物を含有しないラセボ顆粒を調製後に、両顆粒を混合し、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠してもよい。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム100g、炭酸ナトリウム30g、マンニトール130gを混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを徐々に加えて造粒し、乾燥後24メッシュ篩で篩過する。これにクロスボビドン30g、ステアリン酸カルシウム2gを加えて混合後打錠して1錠135mgの錠剤を得ることができる。この錠剤に、流動層装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーの水/エタノール溶液を噴霧して中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明によると非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物の安定化が可能である。その効果例を以下に示す。

#### 実験例

ラベプラゾールナトリウム50mgと下記の表に示す添加剂450mgを乳鉢で混合した。これを透明なガラス瓶に入れ、冷所、60°C及び40°C相対湿度75%で1週間保存し、高速液体クロマトグラフィーにより含量を測定した。冷所保存品の含量を100%としたときの各条件下における残存率を表1から3に示した。また、色の着色変化について目視で評価した。ラベプラゾールナトリウムは、表1では非晶質、表2と表3では結晶質を使用した。なお、表1においては対照として非晶質ラベプラゾールナトリウム単独のほかに崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（表中L-HPCと表示）を配合したものを用い、表2においてはさらに制酸剤として使用されるアルカリ性無機塩である水酸化アルミニウム（表中Al(OH)3と表示）を配合したものを用い、表3においては結合剤として用いられるポリビニルピロリドン（表中PVPと表示）を配合した試料を用いた。

#### 【0020】

#### 【表1】

表1 ラベプラゾールナトリウム(非晶質)の接触試験

		60°C	40°C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム(非晶質)	99.1	93.9
	ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	80.4	73.3
本願	ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン	98.1	90.4

単位:%

【0021】

【表2】

表2 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)の接触試験

		60°C	40°C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	99.8	91.8
	ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	62.2	76.0
	ラベプラゾールナトリウム+Al(OH)3	36.9	26.2
本願	ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン	93.3	89.5
	ラベプラゾールナトリウム+Na2CO3	99.1	90.3
	ラベプラゾールナトリウム+Arg·Asp	97.5	90.7

単位:%

【0022】

【表3】

表3 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)の接触試験

		60°C	40°C-75%RH
対照	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	97.3	86.9
	ラベプラゾールナトリウム+PVP	89.5	67.7
本願	ラベプラゾールナトリウム+ ヒドロキシプロピルセルロース	92.0	86.9
	ラベプラゾールナトリウム+Na2CO3	93.0	82.8
	ラベプラゾールナトリウム+NaOH	91.6	98.8
	ラベプラゾールナトリウム+KOH	92.6	96.8
	ラベプラゾールナトリウム+オイドラギットE	102.4	86.0
	ラベプラゾールナトリウム+K2CO3	104.5	81.3

単位:%

本願発明に係る配合試料の着色変化は、いずれも対照と比較して小さいかった。さらに、表1～3の含量安定性の結果から、本願発明に係る炭酸ナトリウム（表中Na2CO3と表示）、炭酸カリウム（表中K2CO3と表示）、水酸化ナトリウム（表中NaOHと表示）、水酸化カリウム（表中KOHと表示）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（表中オイドラギットE（登録商標）と表示）、アルギニン・アスパラギン酸塩（表中Arg·Aspと表示）、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンは、ベンズイミダゾール系化合物を安定化することが

明らかである。

## 【0023】錠剤中の炭酸ナトリウムの効果

下記に示す実施例4～9で得られた炭酸ナトリウム添加量の異なる錠剤を、40°C相対湿度75%で1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表4に示した。

## 【0024】

【表4】

表4 混式造粒法による錠剤処方の安定性評価

処方	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
(1週間)						
冷所	99.4	99.0	98.7	99.4	99.5	98.9
40°C-75%RH	83.8	85.7	85.1	92.5	92.8	95.5
(1ヶ月)						
冷所	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6
25°C-75%RH	97.8	98.5	98.3	99.2	99.3	99.3

単位:%

【0025】炭酸ナトリウムの添加量に依存して錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量安定性が向上することから、本発明における炭酸ナトリウムの添加効果は明らかである。

## 【0026】錠剤中のクロスボビドンの効果

下記に示す実施例10～12で得られたクロスボビドン粉末の添加量の異なる錠剤を、40°C相対湿度75%で

1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表5に示した。また、錠剤の色の変化に関しては、クロスボビドン粉末の添加量が多いほど、錠剤の着色変化が少なかった。

## 【0027】

【表5】

表5 混式造粒法によるクロスボビドン添加錠剤の安定性		実施例10 実施例11 実施例12		
(1週間)	処方	99.7	99.7	99.7
	冷所 40°C-75%RH	97.8	98.5	98.3
(1ヶ月)	冷所 40°C-75%RH	99.4	99.0	98.7
		83.8	85.7	85.1

単位: %

クロスボビドンを添加するとベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

#### 【0028】錠剤中の微粉化クロスボビドンの効果

下記に示す実施例16～18で得られた平均粒径の異なるクロスボビドンを添加した錠剤の厚さを、冷所及び25°C相対湿度75%で各々1ヶ月保存した後に測定し、25°C相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、平均粒径5.1μm、1.2μm、6μmのクロスボビドンを含有する錠剤の膨張率は、各々、1.61、1.48、1.43であった。クロスボビドンは、平均粒径の小さい微粉にするほど、錠剤の膨潤度が減少する為、錠剤の膨張に起因するひびわれや変形が少なくなる。したがって、クロスボビドンの微粉化が、錠剤の形状の安定性向上に寄与することは、明らかである。

#### 【0029】腸溶性皮膜を被覆した製剤に施した防湿性皮膜の効果

下記に示す実施例19～20で得られた腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を、25°C相対湿度75%で1週間保存した後に、錠剤中のラベプラゾールナトリウムの類縁物質量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤の類縁物質量は、各々、2.88%、2.23%であった。腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して同等若しくはそれ以上の安定性を有することは、明らかである。

【0030】下記に示す実施例21～23で得られたプラセボ錠剤の厚さを、冷所及び40°C相対湿度75%で各々1週間保存した後に測定し、40°C相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤にHA(三共)(ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、タルクの混合物)から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤の膨張率は、各々、1.15、1.03、1.12であった。腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して保存時の錠剤の膨潤度が小さい為、錠剤の形状の安定性が向上することは、明らかである。

【0031】ベンゾイミダゾール系化合物を含有する核部分に添加する抗酸化剤の効果下記に示す実施例24～26で得られた、含有過酸化物量の異なるクロスボビド

ンを添加した錠剤を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより錠剤中のラベプラゾールの類縁物質量を測定した。その結果、過酸化物含量が18ppm、190ppm、310ppmであるクロスボビドンを添加した錠剤の初期類縁物質量は、各々0.65%、0.88%、1.13%であり、クロスボビドン中に含有される過酸化物量が多いほど、ラベプラゾールナトリウムの分解が促進され類縁物質量の増加が認められた。

【0032】また、含有過酸化物量が201ppmであるクロスボビドン1gを精粹し、亜硫酸ナトリウムを添加(添加量:未添加、0.02%、0.05%、0.10%の4水準)してよく混合した後に、混合物中の過酸化物量を日本薬局方記載の試験法に従って測定した。その結果、亜硫酸ナトリウムの添加量が、未添加、0.02%、0.05%、0.10%である組成物中の過酸化物量は、各々、201ppm、184ppm、108ppm、0ppmであり、亜硫酸ナトリウム添加量が多くなるほど、過酸化物量の減少が認められた。

【0033】以上のことから、ベンゾイミダゾール系化合物とクロスボビドンを含有する錠剤の核部分に抗酸化剤を添加することにより、製剤中のベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

#### 【0034】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

#### 【0035】実施例1

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム10g及びマンニトール100gを加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2.5gを徐々に加え造粒し、乾燥後篩過してステアリン酸カルシウムを添加し打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠120mgの錠剤を得た。

#### 【0036】実施例2

実施例1で得た錠剤に、水エタノールの2:8混合溶媒にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10gを溶解した溶液を流動層造粒装置を用いてスプレーし腸溶錠を製造した。

#### 【0037】実施例3

実施例1で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液をスプレーした後、実施例2と同様に操作して腸溶錠を得た。

#### 【0038】実施例4～9

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム0～10g及びマンニトール15～90gを各々加え混合し

ながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース0.7~2gを徐々に加え攪拌湿式造粒をし、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール100gにエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合

し、クロスボビドン5%と微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠100.5mgの錠剤を得た。各処方を表6に示した。

## 【0039】

【表6】

表6 湿式造粒法による錠剤処方		実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-	-	5.0	5.0	10.0
	マンニトール	82.0	30.0	20.0	25.0	15.0	20.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
	(小計)	94.0	41.0	30.7	41.0	30.7	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	-	52.0	62.1	52.0	62.1	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0
	(小計)	0.0	53.0	63.3	63.0	63.3	53.0
粉添部	クロスボビドン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	(小計)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
総計		100.5	100.5	100.5	100.5	100.5	100.5

単位:mg

## 【0040】実施例10~12

粉添クロスボビドン量を0、2.5、5%の3水準とり、その他は実施例4~9と同様の方法で錠剤を得た。

処方を表7に示した。

## 【0041】

【表7】

表7 湿式造粒法によるクロスボビドン添加の錠剤処方		実施例10	実施例11	実施例12
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0	10.0
	無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.0	5.0	5.0
	マンニトール	25.0	25.0	25.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0
	(小計)	41.0	41.0	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	56.9	54.4	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.1	1.1	1.0
	(小計)	58.0	55.5	53.0
粉添部	クロスボビドン	-	2.5	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
	(小計)	1.5	4.0	6.5
総計		100.5	100.5	100.5

単位:mg

## 【0042】実施例13~14

表8に示す2処方例に従って、ラベプラゾールナトリウム100gに炭酸ナトリウム0~50g、マンニトール79.3~84.3g、クロスボビドン4.2g及びステアリン酸マグネシウム1.5gを各々加え十分に混合

して、直接打錠を行なうラベプラゾールナトリウム10mg含む1錠100mgの錠剤を得た。

## 【0043】

【表8】

表8 直接打錠法による錠剤処方

処方	実施例13	実施例14
ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0
無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	5.0
マンニトール	84.3	79.3
クロスボビドン	4.2	4.2
ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5
総計	100.0	100.0

単位:mg

## 【0044】実施例15

ラベプラゾールナトリウム100gに炭酸ナトリウム50g及びステアリン酸マグネシウム2gを各々加えよく混合して乾式圧縮造粒し、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール76.3g及びクロスボビドン4.2gを各々加えよく混合してエタノールに溶解したヒド

ロキシプロピルセルロース2.3gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表9に示すようにラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠100mgの錠剤を得た。

## 【0045】

【表9】

表9 乾式造粒法による錠剤処方		実施例15
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0
	無水Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.2
	(小計)	15.2
プラセボ顆粒	マンニトール	76.8
	クロスポビドン	4.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.3
	(小計)	83.3
粉添部	ステアリン酸マグネシウム	1.5
	総計	100.0

単位:mg

## 【0046】実施例16～18

ラベプラゾールナトリウム100gに平均粒径の異なるクロスポビドン52.7g及びヒドロキシプロピルセルロース20gを混合し、3gのステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表10に示すようにラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠6.5mgの錠剤を得た。

尚、使用したクロスポビドンは、BASF社の製品であり、その平均粒径は、コリドンCL(51μm)、コリドンCLM(12μm)、コリドンCLMのハンマーミル粉碎品(6μm)である。

## 【0047】

【表10】

表10 平均粒径の異なるクロスポビドン添加の処方		実施例16	実施例17	実施例18
ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0	10.0	10.0
クロスポビドン(コリドンCL)	52.7	-	-	-
クロスポビドン(コリドンCLM)	-	52.7	-	-
クロスポビドン(コリドンCLMの粉碎品)	-	-	52.7	-
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.3	0.3
(小計)	65.0	65.0	65.0	65.0

単位:mg

注)平均粒径  
 クロスポビドン(コリドンCL) : 51μm  
 クロスポビドン(コリドンCLM) : 12μm  
 クロスポビドン(コリドンCLMの粉碎品) : 6μm

## 実施例19～20

ラベプラゾールナトリウムを含有する核部分をエタノールで造粒後、エチルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する水不溶性の中間皮膜をコーティングした。次に、更なる皮膜を施すことによ

り、腸溶性皮膜被覆錠剤と腸溶性皮膜、防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を得た。尚、処方は、表11に示した。

## 【0048】

【表11】

表11 腸溶性製剤及び防湿性皮膜を施した製剤の処方

	処方	実施例19	実施例20
核部分	ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0
	マンニトール	36.2	36.2
	クロスボビドン	15.6	15.6
	水酸化ナトリウム	0.1	0.1
	無水炭酸ナトリウム	5.0	5.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.1	1.1
(小計)		70.0	70.0
中間皮膜	エチルセルロース	0.5	0.5
	クロスボビドン	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.1	0.1
	(小計)	1.6	1.6
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチル		
	セルロースフタレート	8.0	8.0
	モノグリセライド	0.8	0.8
	タルク	0.75	0.75
	酸化チタン	0.4	0.4
	黄色酸化鉄	0.05	0.05
(小計)		10.0	10.0
防湿性皮膜	ヒドロキシプロピルメチル		
	セルロース	-	3.0
	マクロゴール	-	0.6
	タルク	-	1.4
(小計)		5.0	
総計		81.6	86.6

単位:mg

## 【0049】実施例21～23

ベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ錠として、核部分にヒドロキシプロピルセルロースから成る水溶性中間皮膜を施した錠剤を調製した。この錠剤に腸溶性皮膜をコーティングした腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶

性皮膜被覆錠剤に白糖又はHA(三共)から成る溶液をスプレーした防湿性皮膜被覆製剤を調製した。尚、処方は表12に示した。

## 【0050】

## 【表12】

表12 プラセボ処方

	処方	実施例21	実施例22	実施例23
核部分	マンニトール	31.8	31.8	31.8
	クロスボビドン(コリドンCLM)	27.7	27.7	27.7
	ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5
	(小計)	65.0	65.0	65.0
中間皮膜	ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0
	ヒドロキシプロピルメチル			
	セルロースフタレート	8.0	8.0	8.0
	モノグリセライド	0.8	0.8	0.8
	タルク	0.75	0.75	0.75
	酸化チタン	0.4	0.4	0.4
腸溶性皮膜	黄色酸化鉄	0.05	0.05	0.05
	(小計)	10.0	10.0	10.0
	白糖	-	10.0	-
防湿性皮膜	HA(三共)*	-	-	10.0
	総計	78.0	88.0	88.0

単位:mg

注:HA(三共)\*

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、  
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、  
マクロゴール、タルクの混合物

## 【0051】実施例24～26

ラベプラゾールナトリウムと過酸化物量の異なるクロスボビドン、水酸化ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含有する錠剤を、表13の処方に従って、湿式造粒法により

得た。

## 【0052】

## 【表13】

処方	実施例24 実施例25 実施例26		
ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0	10.0
マンニトール	36.9	36.9	36.9
クロスボビドン(INF-10) *1	14.0	-	-
クロスボビドン(INF-10) *2	-	14.0	-
クロスボビドン(コリドンCLM) *3	-	-	14.0
クロスボビドン(コリドンCL)	14.0	14.0	14.0
水酸化ナトリウム	0.5	0.5	0.5
無水炭酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.1	1.1	1.1
(計)	70.0	70.0	70.0

単位:mg

## 注)

クロスボビドン(INF-10) \*1 : (過酸化物含量: 18ppm)

クロスボビドン(INF-10) \*2 : (過酸化物含量: 190ppm)

クロスボビドン(コリドンCLM) \*3: (過酸化物含量: 310ppm)

## 【0053】実施例27

ラベプラゾールナトリウム30 gに微粉クロスボビドン43.5 g、ヒドロキシプロピルセルロース6 gを加え十分に混合しながら、水酸化ナトリウムのエタノール溶液（水酸化ナトリウム1.5 gをエタノールに溶解させた溶液）を徐々に加え造粒し、乾燥後、小型スピードミルで整粒する。整粒顆粒に、3%のクロスボビドンと1.6%のステアリン酸マグネシウムを添加し混合して打錠し、ラベプラゾールナトリウムを10 mg含む1錠70 mgの錠剤を得た。

## 【0054】実施例28

実施例27で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒド

ロキシプロピルセルロースと微量のステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をコーティングし、中間皮膜2 mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク及び酸化チタンを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜10 mgが被覆された腸溶錠を得た。

## 【0055】実施例29

実施例28で得た腸溶錠に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール6000及びタルクを含有する精製水をスプレーし、防湿性皮膜5 mgが被覆された錠剤を得た。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	マーク(参考)
A 6 1 K 47/30		A 6 1 K 47/30	
47/38		47/38	
// C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
(72)発明者 鈴木 康之		(72)発明者 藤岡 賢	
茨城県つくば市上横場2520-4		愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39-1	
(72)発明者 青木 茂		F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01	
岐阜県羽島郡川島町緑町2-15		4C076 AA45 BB01 CC16 DD25 DD30	
(72)発明者 加藤 晃良		DD37 DD38 DD41 DD51 EE13	
茨城県つくば市松代5-2-27		EE32 FF25	
(72)発明者 河村 政男		4C086 AA01 BC39 GA07 GA08 MA03	
埼玉県本庄市下野堂67-13		MA05 MA34 MA52 NA03 ZA68	
		ZC41	